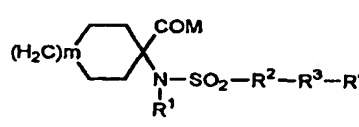


PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類7 C07C 311/29, C07D 257/04, 271/10, 333/34, A61K 31/18, 31/38, 31/41, 31/4245, A61P 35/00, 29/00, 13/12, 9/00	A1	(11) 国際公開番号 WO00/58280 (43) 国際公開日 2000年10月5日(05.10.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01710 (22) 国際出願日 2000年3月21日(21.03.00) (30) 優先権データ 特願平11/84528 1999年3月26日(26.03.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 渡邉文彦(WATANABE, Fumihiko)(JP/JP) 田村嘉則(TAMURA, Yoshinori)(JP/JP) 神田泰彦(KANDA, Yasuhiko)(JP/JP) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka, (JP) (74) 代理人 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 特許部 Osaka, (JP)	(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書	
(54)Title: CARBOCYCLIC SULFONAMIDE DERIVATIVES (54)発明の名称 炭素環状スルホンアミド誘導体 <div style="text-align: center;"> (I)</div> (57) Abstract Sulfonamide derivatives having matrix metalloprotease inhibiting effects, which are compounds represented by general formula (I), optical isomers of the same, pharmaceutically acceptable salts of both, or hydrates thereof wherein R ¹ is hydrogen, optionally substituted lower alkyl, or the like; R ² is a single bond, optionally substituted arylene, or the like; R ³ is a single bond, -C≡C-, or the like; R ⁴ is optionally substituted aryl or the like; M is hydroxyl or the like; and m is 0 or 1.		

ATTORNEY DOCKET NUMBER: 10589-035-999

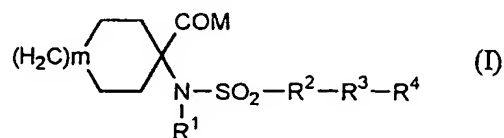
SERIAL NUMBER: 10/822,259

REFERENCE: B16

(57)要約

マトリックスメタロプロテアーゼ阻害作用を有するスルホンアミド誘導体を提供する。

一般式 (I) :



[式中、R¹は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル等；R²は単結合、置換されていてもよいアリーレン等；R³は単結合、-C≡C-等；R⁴は置換されていてもよいアリール等；Mはヒドロキシ等；mは0または1]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
DE	ドイツ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DK	デンマーク	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
		KR	韓国	RO	ルーマニア		

明細書

炭素環状スルホンアミド誘導体

5 技術分野

本発明は、炭素環を有するスルホンアミド誘導体およびそれらを含有するメタロプロテアーゼ阻害剤に関する。

背景技術

- 10 細胞外マトリックスは、コラーゲン、フィブロネクチン、ラミニン、プロテオグリカン等から構成され、組織支持機能、細胞の増殖、分化、接着等の役割を持つ。細胞外マトリックスの分解には、活性中心に金属イオンを含むプロテアーゼであるメタロプロテアーゼ、特にマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）が
- 15 関与している。MMPにはMMP-1（I型コラゲナーゼ）からMMP-23まで多くのファミリーが報告され、本来の生理条件下では成長、組織改革等に作用している。しかし、組織破壊や繊維化を伴う各種病態（変形性関節症、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周炎、腫瘍の転移又は浸潤、ウイルス感染症（HIV感染症））では病態の進行と前記酵素の発現（活性）上昇が相関していることが報告されている。多くのMMP阻害剤がTNF- α の産生抑制作用を併せ持つ傾向がある。
- 20 環状構造を有するMMP阻害剤は、WO98/07697、WO98/16506、WO98/33768等に記載されている。

類似の側鎖およびMMP阻害作用を有する化合物が、WO97/27174等に記載されている。

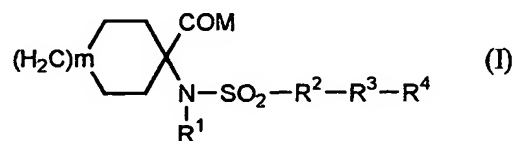
25 発明の開示

上記のようなMMPの活性を阻害し得るならば、その活性に起因または関連す

る前記病態の改善、あるいは進行の防止に大きく寄与すると考えられ、MMP阻害剤の開発が望まれている。

本発明者らは以上の点に鑑み、鋭意検討を重ねた結果、ある種の炭素環を有するスルホンアミド誘導体が強いMMP阻害活性を示すことを見出した。

5 すなわち、本発明は、I) 一般式 (I) :

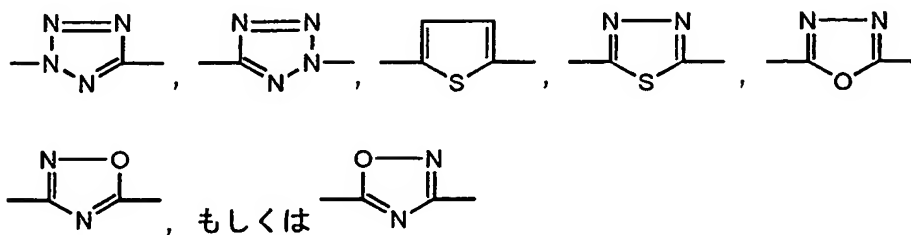


[式中、 R^1 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

10 R^2 は単結合、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレン；

R^3 は単結合、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^A)-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}$

15 $-$ 、または式：



で表わされる基（式中、 R^A は水素または低級アルキル、 n は1または2）；

R^4 は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよい非芳香族複

20 素環；

Mは NHOH 、ヒドロキシ、または低級アルキルオキシ；

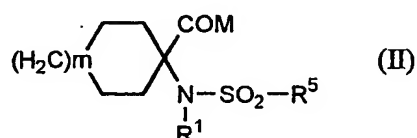
mは0または1；

ただし、 R^2 および R^3 がともに単結合である場合は、 R^4 は置換されていてもよいアリールではなく、 R^3 が $-O-$ である場合は、Mは $NHOH$ ではない]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、または

5 それらの水和物に関する。

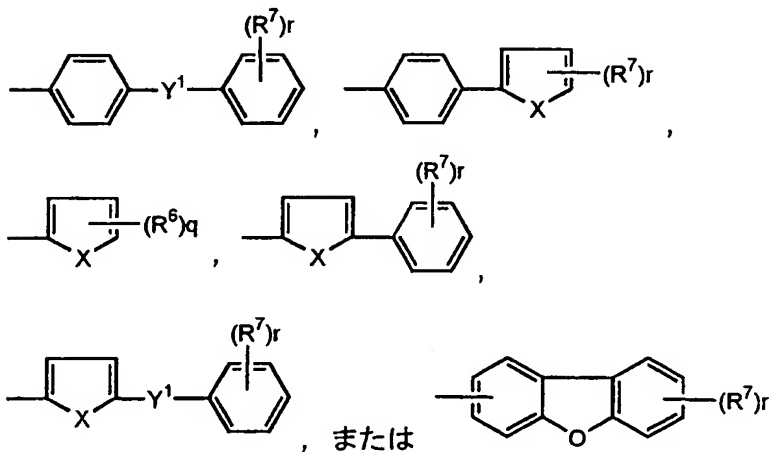
さらに詳しくは、以下のI I) ~X I V) に関する。

I I) 一般式 (I I) :



[式中、 R^1 、M、およびmは前記と同意義；

10 R^5 は式：



(式中、 R^6 はそれぞれ独立して置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環、置換さ

15

れていてもよいアラルキル、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、または置換されていてもよいウレイド；

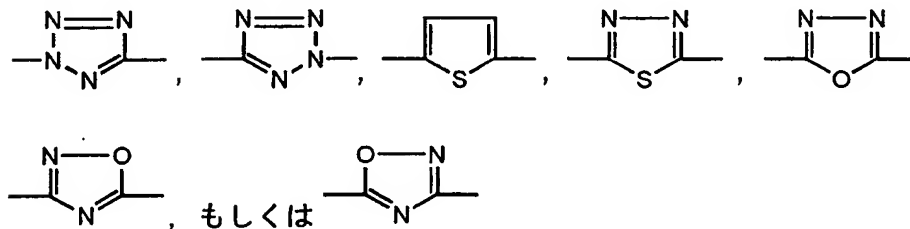
R⁷はそれぞれ独立して置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプ

- 5 ト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環、置換されていてもよいアラルキル、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、または置換されていてもよいウレイド；
- 10

q および r はそれぞれ独立して、0、1、2、または3；

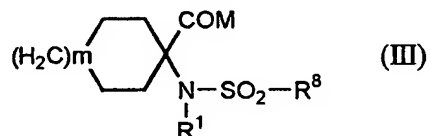
X は酸素原子または硫黄原子；

Y¹ は $-C \equiv C-$ または式：



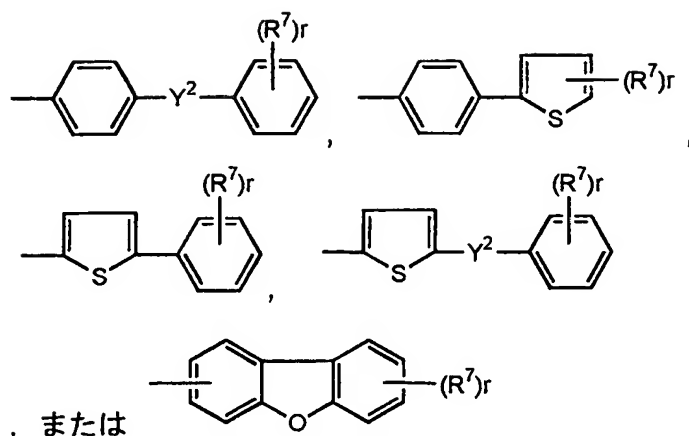
- 15 で表わされる基] で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

III) 一般式 (III)：



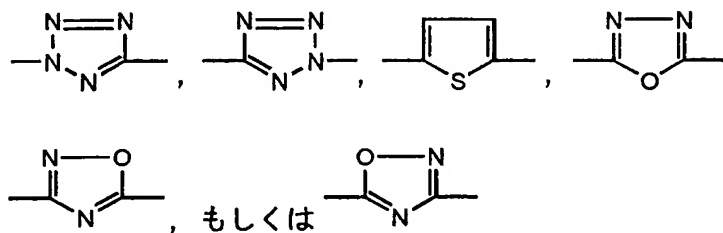
[式中、R¹、M、および m は前記と同意義；

- 20 R⁸ は式：



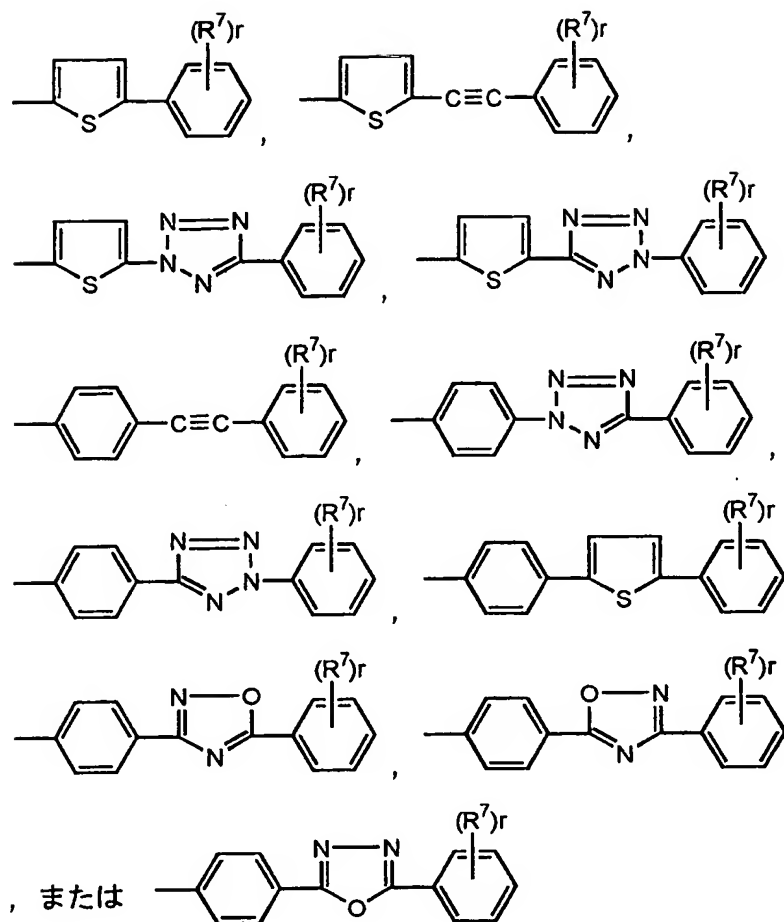
(式中、 R^7 および r は前記と同意義；

Y^2 は $-C \equiv C-$ または式：



5 で表わされる基) で表わされる基] で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

I V) R^8 が式：



(式中、 R^7 および r は前記と同意義)である I I I) 記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

V) R^1 が水素原子である I) ~ I V) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

V I) Mがヒドロキシである I) ~ V) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

V I I) I) ~ V I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

10 V I I I) I) ~ V I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するメタロプロテアーゼ阻害剤。

I X) I) ~ V I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

X) I) ~ V I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する癌の治療または予防剤。

- 5 X I) I) ~ V I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する腎炎の治療または予防剤。

X I I) I) ~ V I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する変形性関節症の治療または予防剤。

- X I I I) I) ~ V I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する心不全の治療または予防剤。

X I V) I) ~ V I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する関節リウマチの治療または予防剤。

- 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「低級アルキル」なる用語は、炭素原子数 1 ~ 8 の直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*neo*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル等が挙げられる。好ましくは、C 1 ~ C 6 アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C 1 ~ C 3 アルキルが挙げられる。

- 20 本明細書中、「低級アルケニル」とは、炭素原子数が 2 ~ 8 個であり、1 個もしくは 2 個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、クロトニル、イソペンテニル、種々のブテニル異性体等が挙げられる。好ましくは、C 2 ~ C 6 アルケニルが挙げられる。さらに好ましくは、C 2 ~ C 4 アルケニルが挙げられる。

- 25 本明細書中、「低級アルキニル」とは、炭素原子数が 2 ~ 8 個であり、1 個もしくは 2 個以上の三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包

含し、二重結合を有していてもよい。例えば、エチニル、2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニル、5-ヘキシニル、6-ヘプチニル、7-オクチニル等が挙げられる。好ましくは、C2～C6アルキニルが挙げられる。さらに好ましくは、C2～C4アルキニルが挙げられる。

- 5 本明細書中、「シクロアルキル」とは、炭素原子数が3～8個であるシクロアルキルを包含する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。好ましくはC3～C6シクロアルキルが挙げられる。

- 本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アリアル」
10 とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を包含する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。

- 本明細書中、「アラルキル」とは、前記「低級アルキル」に前記「アリアル」が置換したもので、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、ベンジル、フェニルエチル（例えば、2-フェニルエチル等）、フェニルプロピル（例えば、
15 3-フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）、アントリルメチル（例えば、9-アントリルメチル等）等が挙げられる。好ましくは、ベンジル、フェニルエチルが挙げられる。

- 本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリアル」
とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む5～6員の芳香環を包含し、これはシクロアルキル、アリアル、非芳香族
20 複素環、もしくは他のヘテロアリアルと縮合していてもよく、これらは可能な全ての位置で縮合しうる。例えば、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、イミダゾリル（例えば、2-イミダゾリル、
25 ル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル）、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル）、イソキサゾリル（例え

ば、3-イソキサゾリル)、オキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル)、チア
ゾリル(例えば、2-チアゾリル)、ピリジル(例えば、2-ピリジル、3-ピ
リジル、4-ピリジル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)、ピリミジニ
ル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、ピリダジニル(例えば、
5 3-ピリダジニル)、テトラゾリル(例えば、1H-テトラゾリル)、オキサジ
アゾリル(例えば、1, 3, 4-オキサジアゾリル)、チアジアゾリル(例えば、
1, 3, 4-チアジアゾリル)、インドリジニル(例えば、2-インドリジニル、
6-インドリジニル)、イソインドリル(例えば、2-イソインドリル)、イン
ドリル(例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル)、インダ
10 ゾリル(例えば、3-インダゾリル)、ブリニル(例えば、8-ブリニル)、キ
ノリジニル(例えば、2-キノリジニル)、イソキノリル(例えば、3-イソキ
ノリル)、キノリル(例えば、2-キノリル、5-キノリル)、フタラジニル(例
えば、1-フタラジニル)、ナフチリジニル(例えば、2-ナフチリジニル)、
キノラニル(例えば、2-キノラニル)、キナゾリニル(例えば、2-キナゾリ
15 ニル)、シンノリニル(例えば、3-シンノリニル)、プテリジニル(例えば、
2-プテリジニル)、カルバゾリル(例えば、2-カルバゾリル、3-カルバゾ
リル)、フェナントリジニル(例えば、2-フェナントリジニル、3-フェナン
トリジニル)、アクリジニル(例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル)、
ジベンゾフラニル(例えば、1-ジベンゾフラニル、2-ジベンゾフラニル)、
20 ベンゾイミダゾリル(例えば、2-ベンゾイミダゾリル)、ベンゾイソキサゾリ
ル(例えば、3-ベンゾイソキサゾリル)、ベンゾオキサゾリル(例えば、2-
ベンゾオキサゾリル)、ベンゾオキサジアゾリル(例えば、4-ベンゾオキサジ
アゾリル)、ベンゾイソチアゾリル(例えば、3-ベンゾイソチアゾリル)、ベ
ンゾチアゾリル(例えば、2-ベンゾチアゾリル)、ベンゾフリル(例えば、3
25 -ベンゾフリル)、ベンゾチエニル(例えば、2-ベンゾチエニル)等が挙げら
れる。

R⁴における「ヘテロアリアル」としては、チエニル、ピリジル、ジベンゾフラニル、イソキサゾリル、テトラゾリル、ピロリルが好ましい。

- 本明細書中、「ヘテロアリアルアルキル」とは、前記「低級アルキル」の任意の位置に前記「ヘテロアリアル」が置換したもので、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、チアゾリルメチル（例えば、4-チアゾリルメチル）、チアゾリルエチル（例えば、5-チアゾリル-2-エチル）、ベンゾチアゾリルメチル（例えば、（ベンゾチアゾール-2-イル）メチル）、インドリルメチル（例えば、（インドール-3-イル）メチル）、イミダゾリルメチル（例えば、4-イミダゾリルメチル）、ベンゾチアゾリルメチル（例えば、2-ベンゾチアゾリルメチル）、インダゾリルメチル（例えば、1-インダゾリルメチル）、ベンゾトリアゾリルメチル（例えば、1-ベンゾトリアゾリルメチル）、ベンゾキノリルメチル（例えば、2-ベンゾキノリルメチル）、ベンゾイミダゾリルメチル（例えば、2-ベンゾイミダゾリルメチル）、ピリジルメチル（例えば、4-ピリジルメチル）等が挙げられる。
- 15 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「非芳香族複素環」なる用語は、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む非芳香族の5～7員環またはそれらが2個以上縮合した環を包含する。例えば、ピロリジニル（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル）、ピロリニル（例えば、3-ピロリニル）、イミダゾリジニル（例えば、2-イミダゾリジニル）、イミダゾリニル（例えば、イミダゾリニル）、ピラゾリジニル（例えば、1-ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル）、ピラゾリニル（例えば、ピラゾリニル）、ピペリジル（例えば、ピペリジノ、2-ピペリジル）、ピペラジニル（例えば、1-ピペラジニル）、インドリニル（例えば、1-インドリニル）、イソインドリニル（例えば、イソインドリニル）、モルホリニル（例えば、モルホリノ、3-モルホリニル）等が挙げられる。
- 25

R⁴における「非芳香族複素環」としては、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピ

ロリニル、モルホリニル等が好ましい。

本明細書中、「アリーレン」とは、前記「アリール」の2価基を意味する。例えば、フェニレン、ナフチレン等が挙げられる。さらに詳しくは、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン等が挙げられる。好ましくは
5 1, 4-フェニレンが挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリーレン」とは、前記「ヘテロアリール」の2価基を意味する。例えば、チオフエンジイル、フランジイル、ピリジンジイル等が挙げられる。さらに詳しくは、2, 5-チオフエンジイル、2, 5-フランジイル等が挙げられる。

10 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アシル」なる用語は、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルカルボニルまたはアリール部分が前記「アリール」であるアリールカルボニルを包含する。例えば、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル等が挙げられる。「低級アルキル」および「アリール」は後述のそれぞれの置換基によって置換されていてもよい。

15 本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味する。好ましくは、フッ素、塩素、および臭素が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルオキシ」としては、メチルオキシ、エチルオキシ、
n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、
sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、
20 是、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、
n-ブチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルチオ」としては、メチルチオ、エチルチオ等が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルオキシカルボニル」としては、メチルオキシカル
25 ボニル、エチルオキシカルボニル、n-プロピルオキシカルボニル、イソプロピ
ルオキシカルボニル等が挙げられる。

本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロ低級アルキル」なる用語は、前記ハロゲンによって1～8個所、好ましくは1～5個所置換された前記「低級アルキル」を包含する。例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチル等が挙げられる。好ましくは、トリフルオロメチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロ低級アルキルオキシ」としては、トリフルオロメチルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルスルホニル」としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル等が挙げられる。好ましくはメチルスルホニルが挙げられる。

10 本明細書中、「アシルオキシ」としては、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ベンゾイルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「置換アミノ」なる用語は、前記「低級アルキル」、前記「アラルキル」、前記「ヘテロアリーラルキル」、または前記「アシル」で1または2個所置換されているアミノを15 包含する。例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、ベンジルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等が挙げられる。好ましくはメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノが挙げられる。

本明細書中、「置換アミノカルボニル」としては、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましくは、ジメチルアミノカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい低級アルキル」における置換基としては、シクロアルキル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、25 ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよ

い非芳香族複素環、アリアルオキシ（例えば、フェニルオキシ）、アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、置換されていてもよいウレイド等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

- 5 R^1 における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としては、アミノカルボニル、置換されていてもよい非芳香族複素環が好ましい。

R^6 および R^7 における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としては、ヒドロキシ、低級アルキルオキシが好ましい。

- 本明細書中、「置換されていてもよいアリーレン」、「置換されていてもよいヘテロアリーレン」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいアリアル」、「置換されていてもよいヘテロアリアル」、「置換されていてもよい非芳香族複素環」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリアルアルキル」、および「置換されていてもよいウレイド」における置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、シクロ
- 10 アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいヘテロアリアル、
- 15 置換されていてもよい非芳香族複素環、置換されていてもよいアラルキル、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、または置換されていてもよいウレイド等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

- R^2 における「置換されていてもよいアリーレン」および「置換されていてもよいヘテロアリーレン」としては非置換のものが好ましい。置換基としては、ハ
- 20 ロゲン、ニトロ、シアノ、低級アルキルオキシ等が挙げられる。

R^4 における「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていても

よいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、および「置換されていてもよい非芳香族複素環」の置換基としては、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、カルボキシ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、ヘテロアリール、非芳香族複素環等が好ましい。

R¹における「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、および「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、アリール、ヘテロアリール、非芳香族複素環、アラルキル等が好ましい。

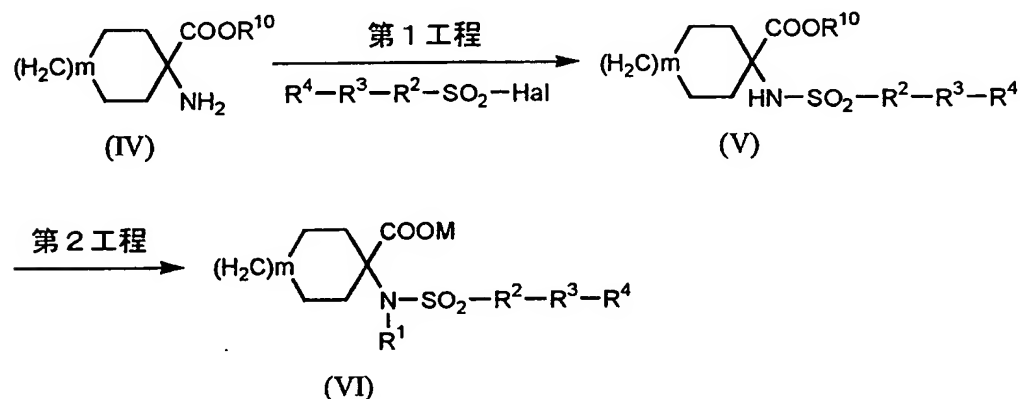
R⁷における「置換されていてもよいアリール」としては、非置換のものが好ましい。置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。

R⁶およびR⁷における「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよい非芳香族複素環」、「置換されていてもよいアラルキル」、および「置換されていてもよいウレイド」としては、非置換のものが好ましい。置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲ

ン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。

5 発明を実施するための最良の形態

本発明化合物 (I) は、1-アミノ-1-サイクロペンタンカルボン酸もしくは1-アミノ-サイクロヘキサンカルボン酸、それらのエステル、またはそれらの塩を出発原料として、WO 97/27174に記載されている方法 (A法～F法) に従って製造することができる。一例を以下に示す。



10

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および m は前記と同意義、 R^{10} は低級アルキル、 Hal はハロゲンを示す)

(第 1 工程)

アミノ基を有する化合物 (IV) をスルホンアミド誘導体 (V) へと導く工程
15 である。WO 97/27174に記載されている (A法-第 1 工程) と同様の方法で行うことができる。

(第 3 工程)

化合物 (V) のカルボキシル基の保護基を脱保護し、化合物 (VI) を得る工程である。Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John
20 Wiley & Sons) 等に記載の方法に従って行うことができる。

「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその水和物も
抱合される。例えば、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウム等）、ア
ルカリ土類金属（マグネシウム、カルシウム等）、アンモニウム、有機塩基およ
びアミノ酸との塩、または無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等）、およ
5 び有機酸（酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-
トルエンスルホン酸等）との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法
によって形成させることができる。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と
配位していてもよい。

また、本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異
10 性体やラセミ体を含むものである。

本発明化合物は後述する実験例の記載の通り、優れたMMP-2阻害活性を示
し、マトリックス分解を阻害する。

具体的には、変形性関節症、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周炎、ウイルス感染
症（例えば、HIV感染症）の進行、閉塞性動脈硬化症、動脈硬化性動脈瘤、粥
15 状動脈硬化症、再狭窄、敗血症、敗血症ショック、冠状血栓症、異常血管新生、
強膜炎、多発性硬化症、開放角緑内障、網膜症、増殖性網膜症、血管新生緑内障、
翼状皮膚、角膜炎、水泡性表皮剥離、乾癬、糖尿病、腎炎、神経性疾患、炎症、
骨粗鬆症、骨吸収、歯肉炎、腫瘍増殖、腫瘍血管新生、眼腫瘍、血管線維腫、血
管腫、熱病、出血、凝固、悪液質、食欲不振、急性感染症、ショック、自己免疫
20 症、マラリア、クローン病、髄膜炎、心不全、喘息性気道炎、動脈硬化症、およ
び胃腸潰瘍の治療剤として使用することができる。

本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、
顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、
経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物
25 の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬
用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合に

は、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常0.1～100 mg/kg/日であり、好ましくは1～20 mg/kg/日である。

- 5 以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

実施例中、以下の略号を使用する。

Me : メチル

Et : エチル

- 10 ⁱPr : イソプロピル

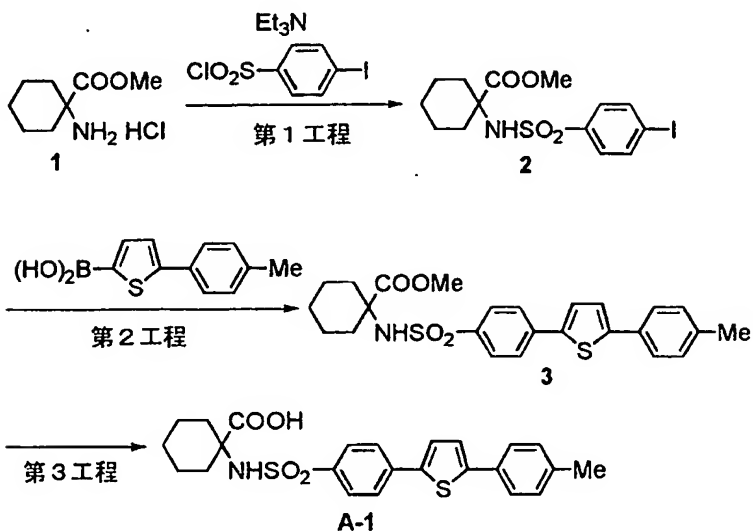
ⁿBu : n-ブチル

^tBu : tert-ブチル

Ph : フェニル

実施例

- 15 実施例1 化合物(A-1)の調製



(第1工程)

化合物(1)500 mg (2.79 mmol)を乾燥ジクロロメタン 10 ml に溶解させ、氷冷下

にトリエチルアミン 1.2 ml (8.73 mmol)、4-ヨードベンゼンスルホニルクロライド 930 mg (3.07 mmol)を加えた。室温で一晩撹拌した後、反応液を 1N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル/n-
5 ヘキサンより再結晶し、化合物(2)を 890 mg 得た。収率 75%。融点 139-140°C。
IR ν max(cm^{-1})(KBr): 3433, 3255, 2935, 1720, 1567, 1435, 1334, 1276, 1164, 1151.

^1H NMR(CDCl_3 , δ ppm) 1.17-1.53(m, 6H), 1.80-1.89(m, 4H), 4.79(s, 1H), 7.57(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.86(d, $J=8.7$ Hz, 2H).

10 元素分析値(%) $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NIO}_4\text{S}$

計算値 : C;39.73, H;4.29, N;3.31, I;29.98, S;7.58.

実測値 : C;39.57, H;4.24, N;3.37, I;30.22, S;7.62.

(第2工程)

化合物(2)400 mg (0.945 mmol)をテトラヒドロフラン 8.0 ml に溶解させ、5-
15 リル-2-チオフェンボロン酸 268 mg (1.23 mmol)、炭酸カリウム 392 mg (2.84 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 163 mg (0.142 mmol)を加えアルゴン雰囲気下 2 日間還流撹拌した。反応液を 1N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン/n-ヘキサンおよびテ
20 トラヒドロフラン/酢酸エチルより再結晶し、化合物(3)を 256 mg 得た。収率 58%。
融点 223-225°C。

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3465, 3267, 2925, 1741, 1591, 1452, 1315, 1236, 1163, 1149.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.20-1.52(m, 6H), 1.82-1.92(m, 4H), 2.39(s, 3H), 3.54(s, 3H), 7.22(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.28(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.40(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.53(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.72(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.85(d, $J=8.4$ Hz, 2H).

元素分析値(%) $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$

計算値 : C;63.45, H;5.84, N;2.96, S;13.55.

実測値 : C;63.30, H;5.70, N;3.10, S;13.80.

(第3工程)

- 化合物(3)135 mg (0.287 mmol)のジメチルスルホキシド 2.7 ml に、1N 水酸化
- 5 ナトリウム水溶液 0.86 ml を加え 100℃で 2 時間攪拌した。反応液を 1N 塩酸で酸性にし、テトラヒドロフラン-酢酸エチルの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をアセトン/n-ヘキサンより再結晶し、化合物(A-1)を 116 mg 得た。収率 89%。融点 259-261℃。

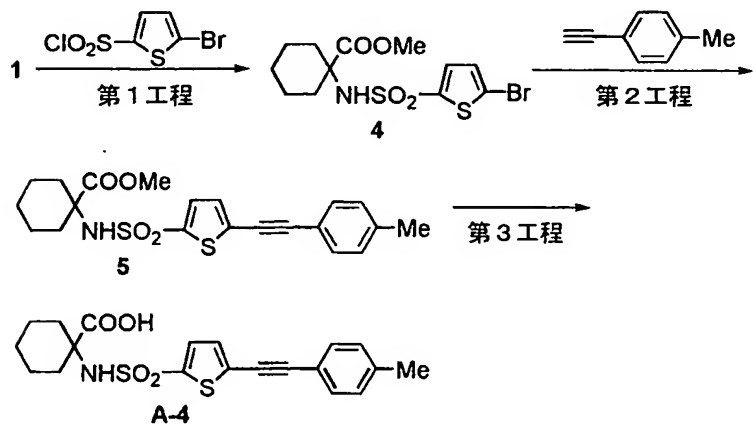
- 10 IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3440, 3251, 2918, 1724, 1591, 1490, 1454, 1326, 1164, 1153.
¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.12-1.39(m, 6H), 1.60-1.87(m, 4H), 7.27(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.55(d, J=3.6 Hz, 1H), 7.61(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.69(d, J=4.2 Hz, 1H), 7.79(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.86(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.89(s, 1H), 12.40(brs, 1H).

元素分析値(%) C₂₄H₂₅NO₄S₂

- 15 計算値 : C;63.27, H;5.53, N;3.07, S;14.08
 実測値 : C;63.01, H;5.40, N;3.14, S;14.13

化合物(A-2)~化合物(A-3)を実施例 1 と同様の方法で合成した。

実施例 4



- 20 (第1工程)

実施例 1 の第 1 工程に記載された方法と同様の方法により、化合物(1)と塩化スルホニル化合物を反応させて化合物(4)を得た。

(第 2 工程)

Tamura, Y. et al., M. J. Med. Chem. 1998, 41, 640.に記載された方法と類似の
5 方法により、化合物(5)を得た。

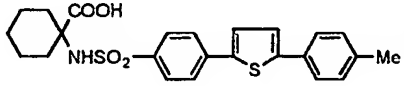
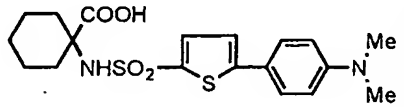
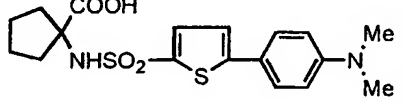
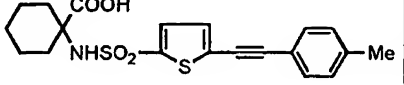
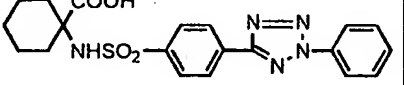
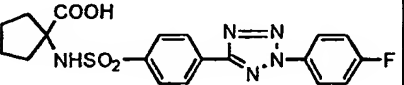
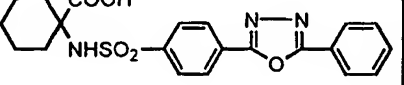
(第 3 工程)

実施例 1 の第 3 工程に記載された方法と同様の方法により、化合物(A-4)を得た。

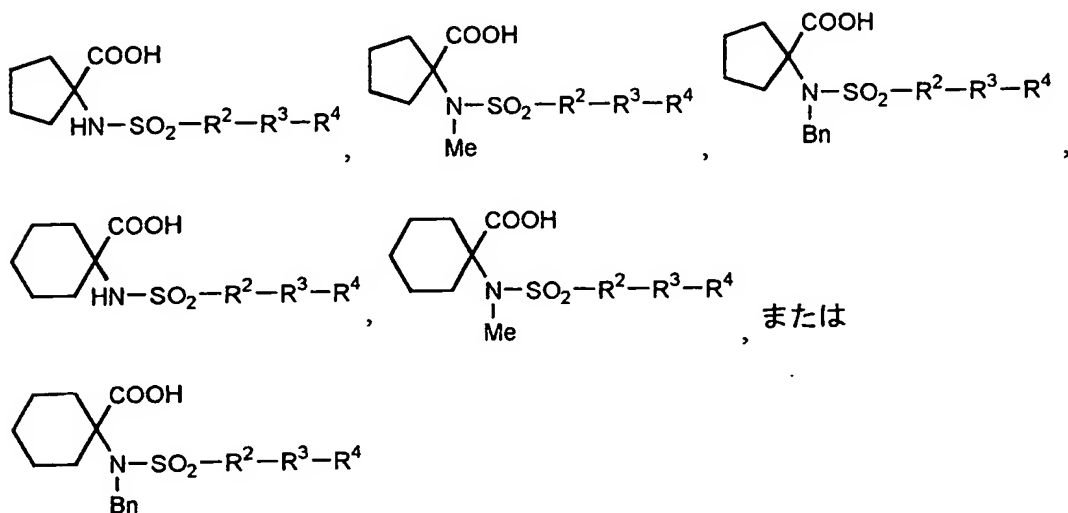
上記の反応と同様の反応を行い、化合物(A-5)～(A-7)を合成した。

物理恒数を表 1 に示した。

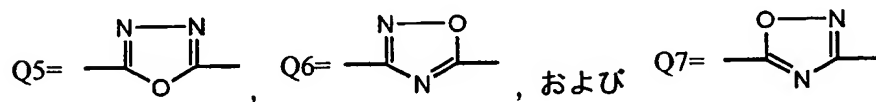
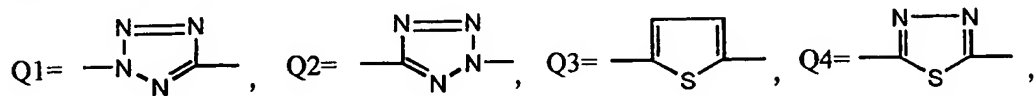
表 1

実施例 No.	化合物 No.	化学式	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
1	A-1		1.12-1.39(m, 6H), 1.60-1.87(m, 4H), 7.27(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.55(d, J=3.6 Hz, 1H), 7.61(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.69(d, J=4.2 Hz, 1H), 7.79(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.86(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.89(s, 1H), 12.40(brs, 1H)
2	A-2		1.12-1.43(m, 6H), 1.64-1.79(m, 2H), 1.84-1.95(m, 2H), 2.96(s, 6H), 6.72-6.79(m, 2H), 7.25(d, J=3.9 Hz, 1H), 7.42(d, J=3.9 Hz, 1H), 7.49-7.55(m, 2H), 8.02(s, 1H), 12.48(brs, 1H)
3	A-3		1.48-1.64(m, 4H), 1.88-2.07(m, 4H), 2.96(s, 6H), 6.72-6.79(m, 2H), 7.25(d, J=3.9 Hz, 1H), 7.43(d, J=3.9 Hz, 1H), 7.48-7.55(m, 2H), 8.14(brs, 1H), 12.50(brs, 1H)
4	A-4		1.12-1.46(m, 6H), 1.65-1.78(m, 2H), 1.82-1.94(m, 2H), 2.35(s, 3H), 7.27(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.36(d, J=4.2 Hz, 1H), 7.47(d, J=4.2 Hz, 1H), 7.49(d, J=7.8 Hz, 2H), 8.25(s, 1H), 12.54(brs, 1H)
5	A-5		1.12-1.38(m, 6H), 1.63-1.89(m, 4H), 7.62-7.76(m, 3H), 7.99-8.04(m, 2H), 8.06(s, 1H), 8.16-8.21(m, 2H), 8.33-8.38(m, 2H), 12.44(brs, 1H)
6	A-6		1.42-1.63(m, 4H), 1.86-2.03(m, 4H), 7.44-7.53(m, 2H), 8.05-8.11(m, 2H), 8.21-8.27(m, 2H), 8.30(s, 1H), 8.34-8.40(m, 2H), 12.52(brs, 1H)
7	A-7		1.10-1.40(m, 6H), 1.64-1.88(m, 4H), 7.61-7.71(m, 3H), 8.01(d, J=8.1 Hz, 2H), 8.10(s, 1H), 8.14-8.21(m, 2H), 8.32(d, J=8.1 Hz, 2H), 12.45(brs, 1H)

同様の方法を用いることにより、以下に示す一般式中において下記の置換基の組み合わせで表わされる化合物を合成することができる。



ただし、以下に用いる記号 Q 1 ～ Q 7 は下記の置換基を意味する。



5

(R², R³, R⁴) = (1,4-phenylene, -CH₂-, Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-Cl-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, Ph), (1,4-

phenylene, -CH=CH-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-Cl-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-NHEt-Ph),
 10 (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-SMe-Ph),
 15 Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-Cl-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-Cl-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-

NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-Et-Ph),
5 (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-Cl-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-Cl-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-Cl-Ph),
25 (1,4-phenylene, -Q2-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-Cl-Ph),

(1,4-phenylene, -Q2-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, Ph),
5 (1,4-phenylene, -Q3-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-Cl-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-Br-Ph),
10 (1,4-phenylene, -Q3-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-nPr-Ph),
15 (1,4-phenylene, -Q4-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-Cl-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-Cl-Ph),
25 (1,4-phenylene, -Q5-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-NMeEt-Ph).

- (1,4-phenylene, -Q5-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, Ph),
- 5 (1,4-phenylene, -Q6-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-Cl-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-Br-Ph),
- 10 (1,4-phenylene, -Q6-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-nPr-Ph),
- 15 (1,4-phenylene, -Q7-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-Cl-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-tBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-OEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-SMe-Ph), (2,5-
- 25 thiophen-diyl, -CH₂-, 4-OEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-SMe-Ph), (2,5-

thiophen-diyl, -CH₂-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-NHMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-NMe₂-Ph),
5 (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-NHEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-tBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-OEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-NHMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-NHEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-tBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-OEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-NHMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-NHEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-

C-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -
CONH-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -
CONH-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl,
-CONH-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-tBu-Ph), (2,5-thiophen-
5 diyl, -CONH-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-OEt-Ph), (2,5-
thiophen-diyl, -CONH-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-F-Ph),
(2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-Br-Ph),
(2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-NO₂-
Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-
10 NHMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -
CONH-, 4-NHEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-
thiophen-diyl, -NHCO-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-Me-Ph), (2,5-
thiophen-diyl, -NHCO-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-nPr-Ph),
(2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-nBu-Ph),
15 (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-tBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-OMe-
Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-OEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-
SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-,
4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-,
4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -
20 NHCO-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-NHMe-Ph), (2,5-thiophen-
diyl, -NHCO-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-NHEt-Ph), (2,5-
thiophen-diyl, -NHCO-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, Ph), (2,5-
thiophen-diyl, -Q1-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-Et-Ph), (2,5-
thiophen-diyl, -Q1-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-iPr-Ph), (2,5-
25 thiophen-diyl, -Q1-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-tBu-Ph), (2,5-
thiophen-diyl, -Q1-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-OEt-Ph), (2,5-

thiophen-diyl, -Q1-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-NHMe-Ph), (2,5-
5 thiophen-diyl, -Q1-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-NHEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-tBu-Ph), (2,5-
10 thiophen-diyl, -Q2-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-OEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-NHMe-Ph), (2,5-
15 thiophen-diyl, -Q2-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-NHEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-tBu-Ph), (2,5-
20 thiophen-diyl, -Q3-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-OEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-NHMe-Ph), (2,5-
25 thiophen-diyl, -Q3-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-NHEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, Ph), (2,5-

- thiophen-diyl, -Q4-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-tBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-OEt-Ph), (2,5-
- 5 thiophen-diyl, -Q4-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-NHMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-NHEt-Ph), (2,5-
- 10 thiophen-diyl, -Q4-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-tBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-OEt-Ph), (2,5-
- 15 thiophen-diyl, -Q5-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-NHMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-NHEt-Ph), (2,5-
- 20 thiophen-diyl, -Q5-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-tBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-OEt-Ph), (2,5-
- 25 thiophen-diyl, -Q6-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-Br-Ph), (2,5-

thiophen-diyl, -Q6-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-NHMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-NHEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-tBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-OEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-NHMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-NHEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-NMeEt-Ph)

15 試験例

試験例 1 MMP-2 の単離と精製

MMP-2 は Calbiochem-Novabiochem International, Inc. より購入した。

試験例 2 MMP-2 の酵素阻害活性の測定方法

MMP-2 の酵素活性測定法は、C. Graham Knight, Frances Willenbrock and Gillian Murphy : A novel coumarin-labelled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases : FEBS LETT., 296, (1992), 263-266 の方法に準じた。基質 : MOCac-Pro-Leu-Gly-Leu-A₂Pr(DNP)-Ala-Arg-NH₂ は Peptide Institute, Inc. Osaka, Japan を用いた。阻害剤のアッセイは 1 つの化合物(阻害剤)について次の 4 つのアッセイを行う。

25 (A) 基質(合成基質)、酵素(MMPs)、阻害剤

(B) 基質(合成基質)、阻害剤

(C) 基質(合成基質)、酵素(MMPs)

(D) 基質(合成基質)

それぞれについて蛍光強度を測定し、次式により阻害(%)を求めた。

$$\text{阻害(\%)} = \{1 - (A - B) / (C - D)\} \times 100$$

- 5 IC₅₀は阻害(%)が50%になる濃度を示す。

IC₅₀値を表2に示した。

表 2

化合物 No.	IC ₅₀ (μM)	化合物 No.	IC ₅₀ (μM)
A-1	0.083	A-5	0.077
A-2	0.015	A-6	0.580
A-3	0.019	A-7	2.540
A-4	0.102		

製剤例

製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
5		乳糖	700 mg
		コーンスターチ	274 mg
		<u>H P C - L</u>	<u>16 mg</u>
			1000 mg

- 式 (I) で表わされる化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーン
 10 ターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混
 合末に H P C - L (低粘度ヒドロキシプロピルセルロース) 水溶液を添加し、練
 合、造粒 (押し出し造粒 孔径 0.5 ~ 1 mm) したのち、乾燥する。得られた
 乾燥顆粒を振動ふるい (12 / 60 メッシュ) で篩過し顆粒剤を得る。

製剤例 2

- 15 以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	79 mg
		コーンスターチ	10 mg
		<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1 mg</u>
20			100 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーン
 ターチは 120 メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを
 V 型混合機にて混合する。10 倍散 100 mg を 5 号硬ゼラチンカプセルに充填
 する。

25 製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	15 mg
	乳糖	90 mg
	コーンスターチ	42 mg
	<u>H P C - L</u>	<u>3 mg</u>
		150 mg

5

式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 6 0 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 1 2 0 メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末に H P C - L 溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その 1 5 0 m g を 4 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

10 製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	90 mg
	微結晶セルロース	30 mg
	CMC - N a	15 mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>5 mg</u>
		150 mg

15

式 (I) で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC - N a (カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩) を 6 0 メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、1 5 0 m g の錠剤を得る。

20

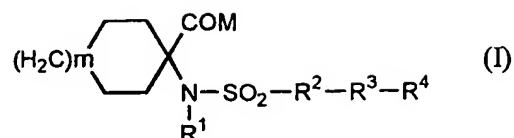
産業上の利用可能性

本発明に係るスルホンアミド誘導体は、メタロプロテアーゼ阻害作用を有し、

25 癌、腎炎、変形性関節症、心不全、関節リウマチ等の治療または予防剤として有効に機能し得ることを見出した。

請求の範囲

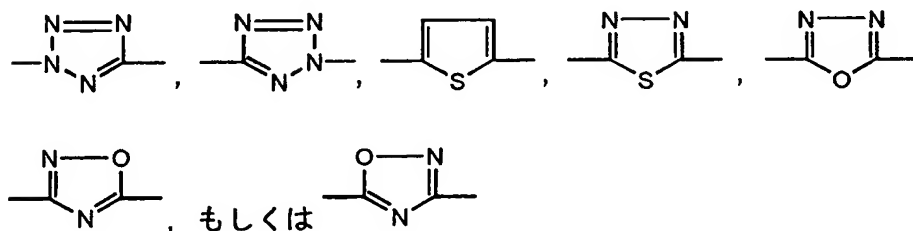
1. 一般式 (I) :



- 5 [式中、 R^1 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

R^2 は単結合、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレン；

- 10 R^3 は単結合、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ 、または式：



- 15 で表わされる基（式中、 R^4 は水素または低級アルキル、 n は1または2）；

R^4 は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよい非芳香族複素環；

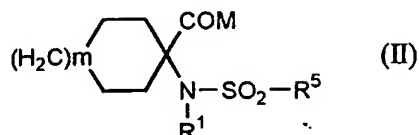
M は NHOH 、ヒドロキシ、または低級アルキルオキシ；

- 20 m は0または1；

ただし、 R^2 および R^3 がともに単結合である場合は、 R^4 は置換されていてもよ

いアリールではなく、 R^3 が $-O-$ である場合は、 M は $NHOH$ ではない]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

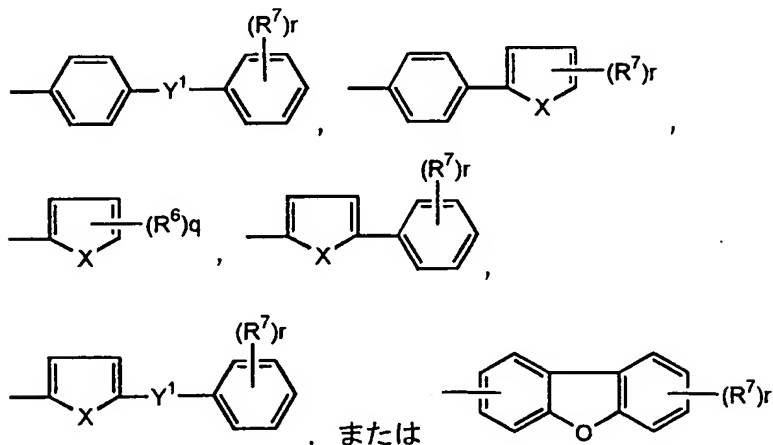
2. 一般式 (I I) :



5

[式中、 R^1 、 M 、および m は前記と同意義；

R^5 は式：

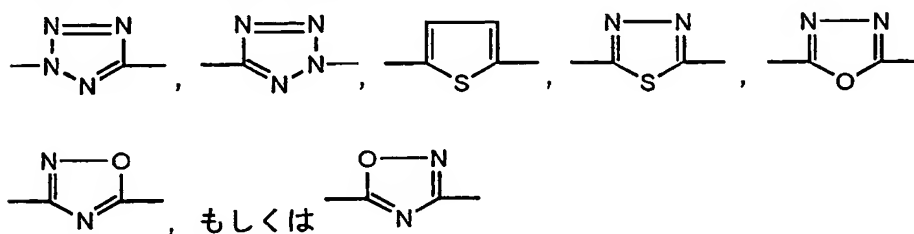


(式中、 R^6 はそれぞれ独立して置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環、置換されていてもよいアラールキル、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、または置換されていてもよいウレイド；

R^7 はそれぞれ独立して置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、

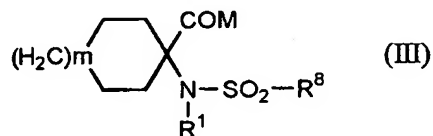
- 低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、
- 5 置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環、置換されていてもよいアラルキル、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、または置換されていてもよいウレイド；
- q および r はそれぞれ独立して、0、1、2、または3；
- X は酸素原子または硫黄原子；

- 10 Y¹ は $-\text{C}\equiv\text{C}-$ または式：



で表わされる基] で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

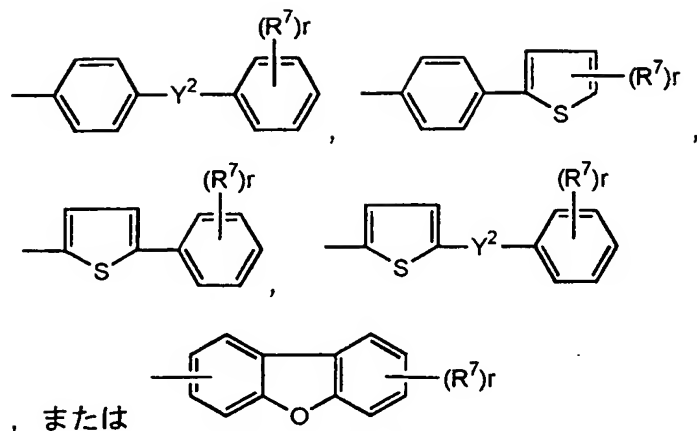
3. 一般式 (III) :



15

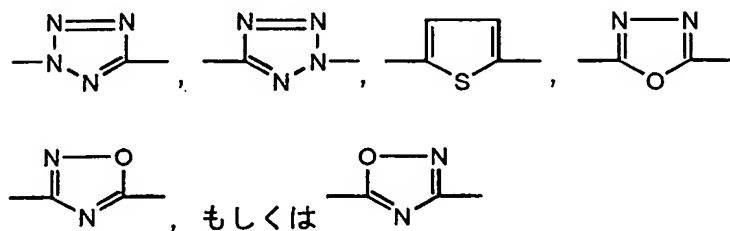
[式中、R¹、M、および m は前記と同意義；

R⁸ は式：



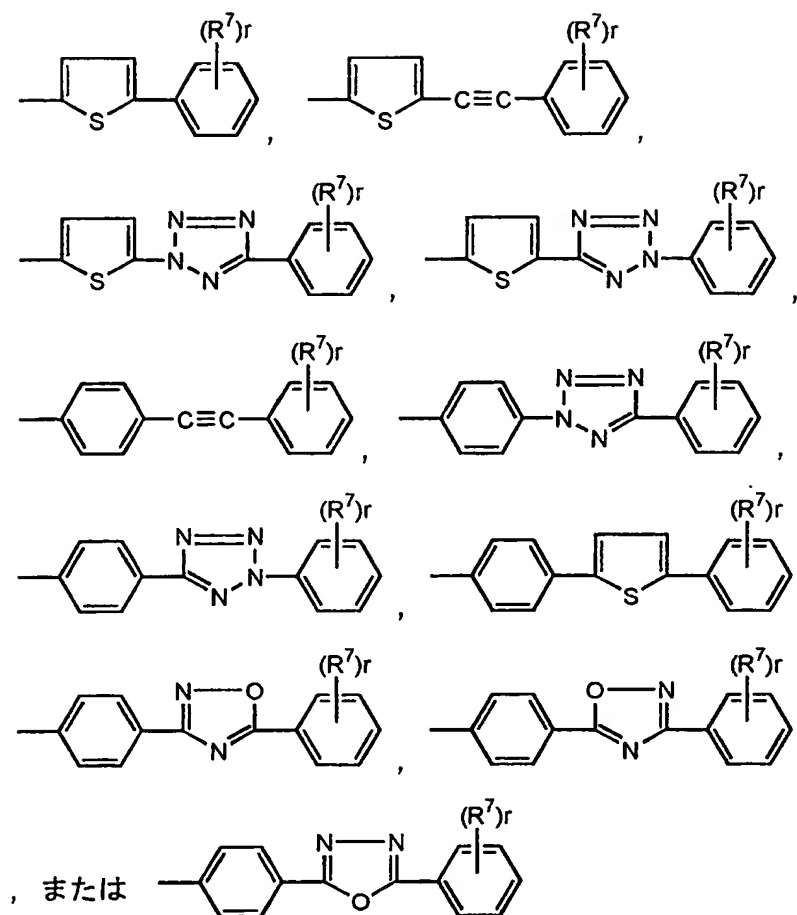
(式中、 R^7 および r は前記と同意義；

Y^2 は $-C \equiv C-$ または式：



5 で表わされる基) で表わされる基] で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

4. R^8 が式：



(式中、 R^7 および r は前記と同意義)である請求項3記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

5. R^1 が水素原子である請求項1～4のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

6. M がヒドロキシである請求項1～5のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

7. 請求項1～6のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

10 8. 請求項1～6のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するメタロプロテアーゼ阻害剤。

9. 請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

10. 請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する癌の治療または予防剤。

5 11. 請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する腎炎の治療または予防剤。

12. 請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する変形性関節症の治療または予防剤。

10 13. 請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する心不全の治療または予防剤。

14. 請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する関節リウマチの治療または予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01710

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C311/29, C07D257/04, C07D271/10, C07D333/34
 A61K31/18, 31/38, 31/41, 31/4245,
 A61P35/00, 29/00, 13/12, 9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C311/00, C07D257/04, C07D271/10, C07D333/00 ,
 A61K31/18, 31/38, 31/41, 31/4245,
 A61P35/00, 29/00, 13/12, 9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 99/07675, A1 (Pfizer Products Inc.), 18 February, 1999 (18.02.99),	1
A	example 1, & AU, 9881253, A1 & NO, 2000000604, A	2-8
X	EP, 895988, A1 (Pfizer Products Inc.), 10 February, 1999 (10.02.99),	1
A	example 1, & JP, 11-116549, A	2-8
A	EP, 771565, A2 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 May, 1997 (07.05.97), TABLE 5, Compound Nos. 47,50 & EP, 927716, A1 & EP, 928786, A1 & US, 6057290, A & CN, 1163145, A & JP, 10-147566, A	1-8
A	WO, 98/33768, A1 (Pfizer Products Inc.), 06 August, 1998 (06.08.98) & EP, 977733, A1	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not
 considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing
 date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
 cited to establish the publication date of another citation or other
 special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
 means
 "P" document published prior to the international filing date but later
 than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or
 priority date and not in conflict with the application but cited to
 understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive
 step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered to involve an inventive step when the document is
 combined with one or more other such documents, such
 combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 13 June, 2000 (13.06.00)

Date of mailing of the international search report
 20 June, 2000 (20.06.00)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/01710

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C311/29, C07D257/04, C07D271/10, C07D333/34
 A61K31/18, 31/38, 31/41, 31/4245,
 A61P35/00, 29/00, 13/12, 9/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C311/00, C07D257/04, C07D271/10, C07D333/00,
 A61K31/18, 31/38, 31/41, 31/4245,
 A61P35/00, 29/00, 13/12, 9/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 99/07675, A1 (Pfizer Products Inc.) 18.2月.1999(18.02.99)	1
A	実施例1参照。 & AU,9881253,A1 & NO,2000000604,A	2-8
X	EP, 895988, A1 (Pfizer Products Inc.) 10.2月.1999 (10.02.99)	1
A	実施例1参照 & JP,11-116549,A	2-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.06.00

国際調査報告の発送日

20.06.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

印

4P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 7 7 1 5 6 5, A 2 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.) 7. 5月. 1997 (07. 05. 97) TABLE 5 の化合物番号47, 50参照。 & EP, 927716, A1 & EP, 928786, A1 & US, 6057290, A & CN, 1163145, A & JP, 10-147566, A	1 - 8
A	WO, 9 8 / 3 3 7 6 8, A 1 (Pfizer Products Inc.) 6. 8月1998 (06. 08. 98) & EP, 977733, A1	1 - 8

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

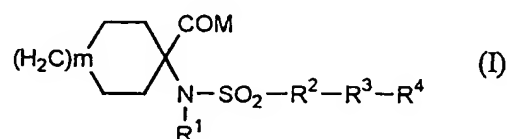


<p>(51) 国際特許分類7 C07C 311/29, C07D 257/04, 271/10, 333/34, A61K 31/18, 31/38, 31/41, 31/4245, A61P 35/00, 29/00, 13/12, 9/00</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO00/58280</p> <p>(43) 国際公開日 2000年10月5日(05.10.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01710</p> <p>(22) 国際出願日 2000年3月21日(21.03.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/84528 1999年3月26日(26.03.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 渡邊文彦(WATANABE, Fumihiko)(JP/JP) 田村嘉則(TAMURA, Yoshinori)(JP/JP) 神田泰彦(KANDA, Yasuhiko)(JP/JP) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 特許部 Osaka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: CARBOCYCLIC SULFONAMIDE DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 炭素環状スルホンアミド誘導体</p> <div data-bbox="427 1270 886 1373" style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract Sulfonamide derivatives having matrix metalloprotease inhibiting effects, which are compounds represented by general formula (I), optical isomers of the same, pharmaceutically acceptable salts of both, or hydrates thereof wherein R¹ is hydrogen, optionally substituted lower alkyl, or the like; R² is a single bond, optionally substituted arylene, or the like; R³ is a single bond, -C≡C-, or the like; R⁴ is optionally substituted aryl or the like; M is hydroxyl or the like; and m is 0 or 1.</p>		

(57)要約

マトリックスメタロプロテアーゼ阻害作用を有するスルホンアミド誘導体を提供する。

一般式 (I) :



[式中、 R^1 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル等； R^2 は単結合、置換されていてもよいアリーレン等； R^3 は単結合、 $-C \equiv C-$ 等； R^4 は置換されていてもよいアリール等；Mはヒドロキシ等；mは0または1]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明細書

炭素環状スルホンアミド誘導体

5 技術分野

本発明は、炭素環を有するスルホンアミド誘導体およびそれらを含むメタロプロテアーゼ阻害剤に関する。

背景技術

10 細胞外マトリックスは、コラーゲン、フィブロネクチン、ラミニン、プロテオグリカン等から構成され、組織支持機能、細胞の増殖、分化、接着等の役割を持つ。細胞外マトリックスの分解には、活性中心に金属イオンを含むプロテアーゼであるメタロプロテアーゼ、特にマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）が
15 関与している。MMPにはMMP-1（I型コラゲナーゼ）からMMP-23まで多くのファミリーが報告され、本来の生理条件下では成長、組織改革等に作用している。しかし、組織破壊や繊維化を伴う各種病態（変形性関節症、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周炎、腫瘍の転移又は浸潤、ウイルス感染症（HIV感染症））では病態の進行と前記酵素の発現（活性）上昇が相関していることが報告されている。多くのMMP阻害剤がTNF- α の産生抑制作用を併せ持つ傾向がある。

20 環状構造を有するMMP阻害剤は、WO98/07697、WO98/16506、WO98/33768等に記載されている。

類似の側鎖およびMMP阻害作用を有する化合物が、WO97/27174等に記載されている。

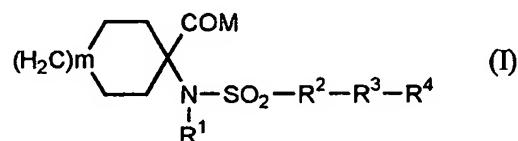
25 発明の開示

上記のようなMMPの活性を阻害し得るならば、その活性に起因または関連す

る前記病態の改善、あるいは進行の防止に大きく寄与すると考えられ、MMP 阻害剤の開発が望まれている。

本発明者らは以上の点に鑑み、鋭意検討を重ねた結果、ある種の炭素環を有するスルホンアミド誘導体が強いMMP 阻害活性を示すことを見出した。

5 すなわち、本発明は、I) 一般式 (I) :

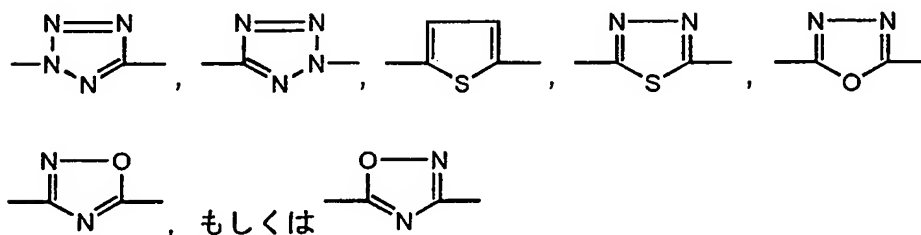


[式中、 R^1 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアララルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

10 R^2 は単結合、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレン；

R^3 は単結合、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^A)-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}$

15 $-$ 、または式：



で表わされる基（式中、 R^A は水素または低級アルキル、 n は1または2）；

R^4 は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよい非芳香族複
20 素環；

Mは NHOH 、ヒドロキシ、または低級アルキルオキシ；

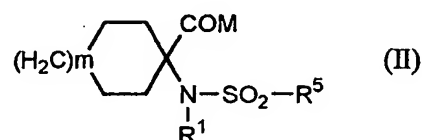
mは0または1；

ただし、 R^2 および R^3 がともに単結合である場合は、 R^4 は置換されていてもよいアリールではなく、 R^3 が $-O-$ である場合は、Mは $NHOH$ ではない]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、または

5 それらの水和物に関する。

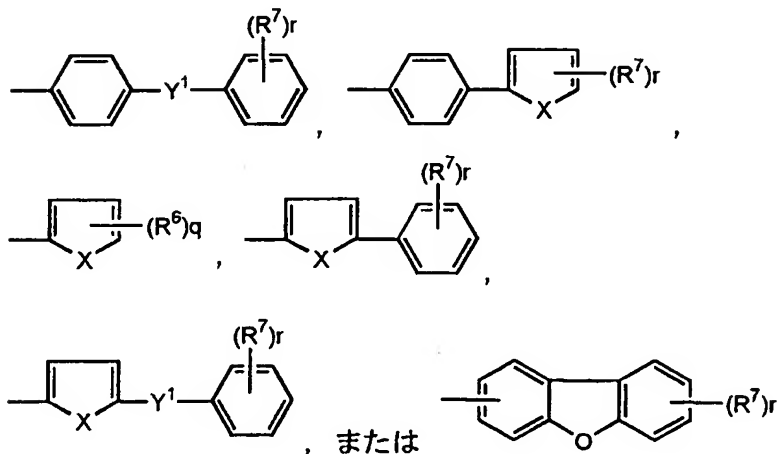
さらに詳しくは、以下のI I) ~ X I V) に関する。

I I) 一般式 (I I) :



[式中、 R^1 、M、およびmは前記と同意義；

10 R^5 は式：



(式中、 R^6 はそれぞれ独立して置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環、置換さ

れていてもよいアラルキル、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、または置換されていてもよいウレイド；

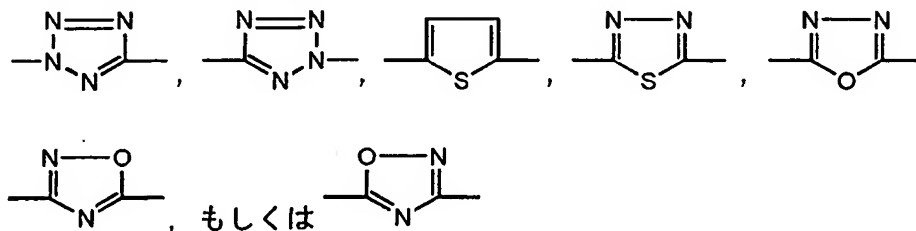
R⁷はそれぞれ独立して置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプ

- 5 ト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環、置換されていてもよいアラルキル、低級アルキル
- 10 ルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、または置換されていてもよいウレイド；

q および r はそれぞれ独立して、0、1、2、または3；

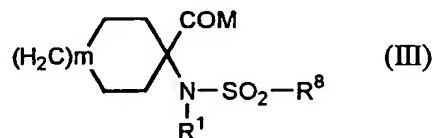
X は酸素原子または硫黄原子；

Y¹ は $-C \equiv C-$ または式：



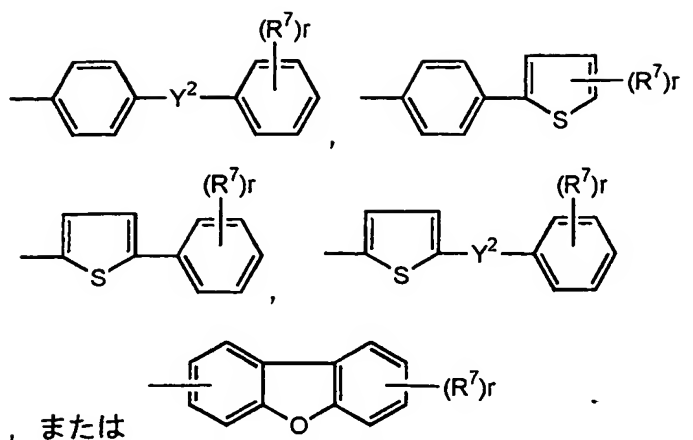
- 15 で表わされる基] で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

I I I) 一般式 (I I I)：



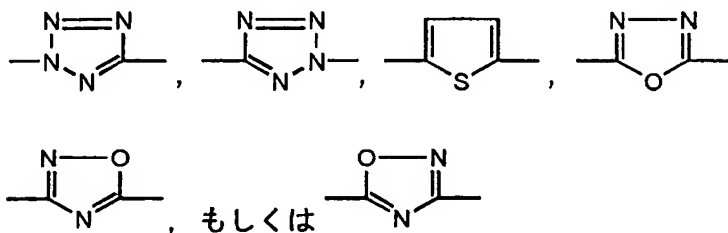
[式中、R¹、M、および m は前記と同意義；

- 20 R⁸ は式：



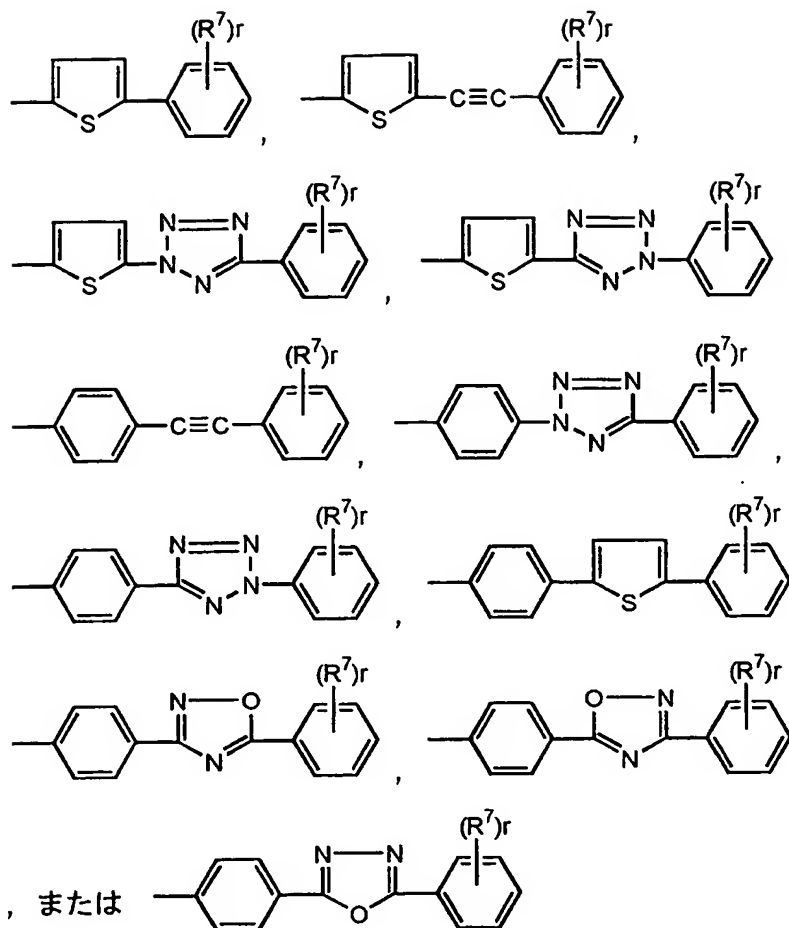
(式中、 R^7 および r は前記と同意義；

Y^2 は $-C \equiv C-$ または式：



5 で表わされる基) で表わされる基] で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

I V) R^8 が式：



(式中、 R^7 および r は前記と同意義)である I I I) 記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

V) R^1 が水素原子である I) ~ I V) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

VI) Mがヒドロキシである I) ~ V) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

V I I) I) ~ V I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

10 V I I I) I) ~ V I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するメタロプロテアーゼ阻害剤。

I X) I) ~ V I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

X) I) ~ V I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する癌の治療または予防剤。

- 5 X I) I) ~ V I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する腎炎の治療または予防剤。

X I I) I) ~ V I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する変形性関節症の治療または予防剤。

- 10 X I I I) I) ~ V I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する心不全の治療または予防剤。

X I V) I) ~ V I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する関節リウマチの治療または予防剤。

- 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「低級アルキル」なる用語は、炭素原子数 1 ~ 8 の直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包
15 含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、neo-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル等が挙げられる。好ましくは、C 1 ~ C 6 アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C 1 ~ C 3 アルキルが挙げられる。

- 20 本明細書中、「低級アルケニル」とは、炭素原子数が 2 ~ 8 個であり、1 個もしくは 2 個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包
含する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、クロトニル、イソペンテニル、種々のプテニル異性体等が挙げられる。好ましくは、C 2 ~ C 6 アルケニルが挙げられる。さらに好ましくは、C 2 ~ C 4 アルケニルが挙げられる。

- 25 本明細書中、「低級アルキニル」とは、炭素原子数が 2 ~ 8 個であり、1 個もしくは 2 個以上の三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包

含し、二重結合を有していてもよい。例えば、エチニル、2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニル、5-ヘキシニル、6-ヘプチニル、7-オクチニル等が挙げられる。好ましくは、C2～C6アルキニルが挙げられる。さらに好ましくは、C2～C4アルキニルが挙げられる。

- 5 本明細書中、「シクロアルキル」とは、炭素原子数が3～8個であるシクロアルキルを包含する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。好ましくはC3～C6シクロアルキルが挙げられる。

- 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」
10 とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を包含する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。

- 本明細書中、「アラルキル」とは、前記「低級アルキル」に前記「アリール」が置換したもので、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、ベンジル、フェニルエチル（例えば、2-フェニルエチル等）、フェニルプロピル（例えば、
15 3-フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）、アントリルメチル（例えば、9-アントリルメチル等）等が挙げられる。好ましくは、ベンジル、フェニルエチルが挙げられる。

- 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリール」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む5～6員の芳香環を包含し、これはシクロアルキル、アリール、非芳香族複素環、もしくは他のヘテロアリールと縮合していてもよく、これらは可能な全ての位置で縮合しうる。例えば、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、イミダゾリル（例えば、2-イミダゾリル、
25 ル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル）、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル）、イソキサゾリル（例え

ば、3-イソキサゾリル)、オキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル)、チア
ゾリル(例えば、2-チアゾリル)、ピリジル(例えば、2-ピリジル、3-ピ
リジル、4-ピリジル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)、ピリミジニ
ル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、ピリダジニル(例えば、
5 3-ピリダジニル)、テトラゾリル(例えば、1H-テトラゾリル)、オキサジ
アゾリル(例えば、1, 3, 4-オキサジアゾリル)、チアジアゾリル(例えば、
1, 3, 4-チアジアゾリル)、インドリジニル(例えば、2-インドリジニル、
6-インドリジニル)、イソインドリル(例えば、2-イソインドリル)、イン
ドリル(例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル)、インダ
10 ゾリル(例えば、3-インダゾリル)、フリニル(例えば、8-フリニル)、キ
ノリジニル(例えば、2-キノリジニル)、イソキノリル(例えば、3-イソキ
ノリル)、キノリル(例えば、2-キノリル、5-キノリル)、フタラジニル(例
えば、1-フタラジニル)、ナフチリジニル(例えば、2-ナフチリジニル)、
キノラニル(例えば、2-キノラニル)、キナゾリニル(例えば、2-キナゾリ
15 ニル)、シンノリニル(例えば、3-シンノリニル)、プテリジニル(例えば、
2-プテリジニル)、カルバゾリル(例えば、2-カルバゾリル、3-カルバゾ
リル)、フェナントリジニル(例えば、2-フェナントリジニル、3-フェナン
トリジニル)、アクリジニル(例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル)、
ジベンゾフラニル(例えば、1-ジベンゾフラニル、2-ジベンゾフラニル)、
20 ベンゾイミダゾリル(例えば、2-ベンゾイミダゾリル)、ベンゾイソキサゾリ
ル(例えば、3-ベンゾイソキサゾリル)、ベンゾオキサゾリル(例えば、2-
ベンゾオキサゾリル)、ベンゾオキサジアゾリル(例えば、4-ベンゾオキサジ
アゾリル)、ベンゾイソチアゾリル(例えば、3-ベンゾイソチアゾリル)、ベ
ンゾチアゾリル(例えば、2-ベンゾチアゾリル)、ベンゾフリル(例えば、3
25 -ベンゾフリル)、ベンゾチエニル(例えば、2-ベンゾチエニル)等が挙げら
れる。

R⁴における「ヘテロアリール」としては、チエニル、ピリジル、ジベンゾフラニル、イソキサゾリル、テトラゾリル、ピロリルが好ましい。

本明細書中、「ヘテロアリールアルキル」とは、前記「低級アルキル」の任意の位置に前記「ヘテロアリール」が置換したもので、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、チアゾリルメチル（例えば、4-チアゾリルメチル）、チアゾリルエチル（例えば、5-チアゾリル-2-エチル）、ベンゾチアゾリルメチル（例えば、（ベンゾチアゾール-2-イル）メチル）、インドリルメチル（例えば、（インドール-3-イル）メチル）、イミダゾリルメチル（例えば、4-イミダゾリルメチル）、ベンゾチアゾリルメチル（例えば、2-ベンゾチアゾリルメチル）、インダゾリルメチル（例えば、1-インダゾリルメチル）、ベンゾトリアゾリルメチル（例えば、1-ベンゾトリアゾリルメチル）、ベンゾキノリルメチル（例えば、2-ベンゾキノリルメチル）、ベンゾイミダゾリルメチル（例えば、2-ベンゾイミダゾリルメチル）、ピリジルメチル（例えば、4-ピリジルメチル）等が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「非芳香族複素環」なる用語は、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む非芳香族の5～7員環またはそれらが2個以上縮合した環を包含する。例えば、ピロリジニル（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル）、ピロリニル（例えば、3-ピロリニル）、イミダゾリジニル（例えば、2-イミダゾリジニル）、イミダゾリニル（例えば、イミダゾリニル）、ピラゾリジニル（例えば、1-ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル）、ピラゾリニル（例えば、ピラゾリニル）、ピペリジル（例えば、ピペリジノ、2-ピペリジル）、ピペラジニル（例えば、1-ピペラジニル）、インドリニル（例えば、1-インドリニル）、イソインドリニル（例えば、イソインドリニル）、モルホリニル（例えば、モルホリノ、3-モルホリニル）等が挙げられる。

R⁴における「非芳香族複素環」としては、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピ

ロリニル、モルホリニル等が好ましい。

- 本明細書中、「アリーレン」とは、前記「アリール」の2価基を意味する。例えば、フェニレン、ナフチレン等が挙げられる。さらに詳しくは、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン等が挙げられる。好ましくは
- 5 1, 4-フェニレンが挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリーレン」とは、前記「ヘテロアリール」の2価基を意味する。例えば、チオフェンジイル、フランジイル、ピリジンジイル等が挙げられる。さらに詳しくは、2, 5-チオフェンジイル、2, 5-フランジイル等が挙げられる。

- 10 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アシル」なる用語は、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルカルボニルまたはアリール部分が前記「アリール」であるアリールカルボニルを包含する。例えば、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル等が挙げられる。「低級アルキル」および「アリール」は後述のそれぞれの置換基によって置換されていてもよい。
- 15 本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味する。好ましくは、フッ素、塩素、および臭素が挙げられる。

- 本明細書中、「低級アルキルオキシ」としては、メチルオキシ、エチルオキシ、*n*-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、*n*-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、*sec*-ブチルオキシ、*tert*-ブチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、
- 20 は、メチルオキシ、エチルオキシ、*n*-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、*n*-ブチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルチオ」としては、メチルチオ、エチルチオ等が挙げられる。

- 本明細書中、「低級アルキルオキシカルボニル」としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、*n*-プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル等が挙げられる。
- 25

本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロ低級アルキル」なる用語は、前記ハロゲンによって1～8個所、好ましくは1～5個所置換された前記「低級アルキル」を包含する。例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチル等が挙げられる。好ましくは、トリフルオロメチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロ低級アルキルオキシ」としては、トリフルオロメチルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルスルホニル」としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル等が挙げられる。好ましくはメチルスルホニルが挙げられる。

10 本明細書中、「アシルオキシ」としては、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ベンゾイルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「置換アミノ」なる用語は、前記「低級アルキル」、前記「アラルキル」、前記「ヘテロアリーラルキル」、または前記「アシル」で1または2個所置換されているアミノを15 包含する。例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、ベンジルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等が挙げられる。好ましくはメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノが挙げられる。

本明細書中、「置換アミノカルボニル」としては、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましくは、ジメチルアミノカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい低級アルキル」における置換基としては、シクロアルキル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、25 ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよ

い非芳香族複素環、アリールオキシ（例えば、フェニルオキシ）、アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、置換されていてもよいウレイド等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

- 5 R^1 における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としては、アミノカルボニル、置換されていてもよい非芳香族複素環が好ましい。

R^6 および R^7 における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としては、ヒドロキシ、低級アルキルオキシが好ましい。

- 本明細書中、「置換されていてもよいアリーレン」、「置換されていてもよいヘテロアリーレン」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよい非芳香族複素環」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」、および「置換されていてもよいウレイド」における置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、
- 10 置換されていてもよい非芳香族複素環、置換されていてもよいアラルキル、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、または置換されていてもよいウレイド等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。
- 15 R^2 における「置換されていてもよいアリーレン」および「置換されていてもよいヘテロアリーレン」としては非置換のものが好ましい。置換基としては、ハロゲン、ニトロ、シアノ、低級アルキルオキシ等が挙げられる。
- 20 R^4 における「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていても

よいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、および「置換されていてもよい非芳香族複素環」の置換基としては、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、カルボキシ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、ヘテロアリール、非芳香族複素環等が好ましい。

R¹における「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいアラールキル」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、および「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、アリール、ヘテロアリール、非芳香族複素環、アラールキル等が好ましい。

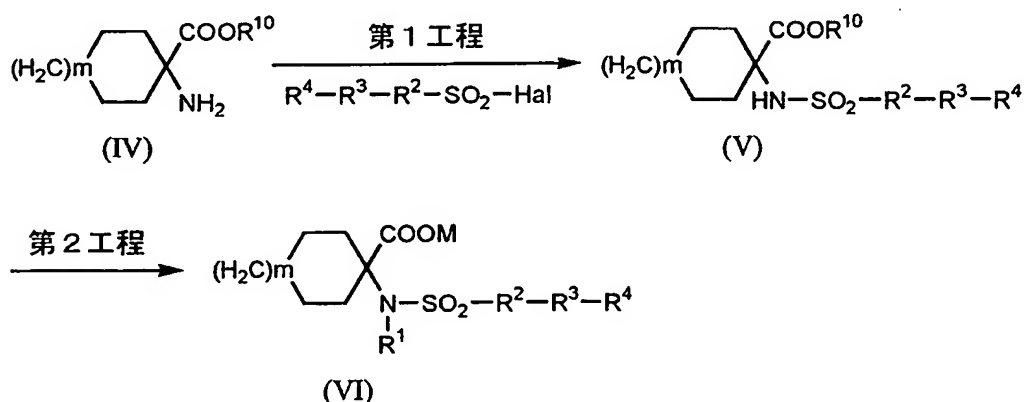
R⁷における「置換されていてもよいアリール」としては、非置換のものが好ましい。置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。

R⁶およびR⁷における「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよい非芳香族複素環」、「置換されていてもよいアラールキル」、および「置換されていてもよいウレイド」としては、非置換のものが好ましい。置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲ

ン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。

5 発明を実施するための最良の形態

本発明化合物 (I) は、1-アミノ-1-サイクロペンタンカルボン酸もしくは1-アミノ-サイクロヘキサンカルボン酸、それらのエステル、またはそれらの塩を出発原料として、WO 97/27174に記載されている方法 (A法～F法) に従って製造することができる。一例を以下に示す。



10

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および m は前記と同意義、 R^{10} は低級アルキル、Hal はハロゲンを示す)

(第1工程)

アミノ基を有する化合物 (IV) をスルホンアミド誘導体 (V) へと導く工程
 15 である。WO 97/27174に記載されている (A法-第1工程) と同様の方法で行うことができる。

(第3工程)

化合物 (V) のカルボキシル基の保護基を脱保護し、化合物 (VI) を得る工程である。Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John
 20 Wiley & Sons) 等に記載の方法に従って行うことができる。

「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその水和物も
抱合される。例えば、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウム等）、ア
ルカリ土類金属（マグネシウム、カルシウム等）、アンモニウム、有機塩基およ
びアミノ酸との塩、または無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等）、およ
5 び有機酸（酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-
トルエンスルホン酸等）との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法
によって形成させることができる。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と
配位していてもよい。

また、本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異
10 性体やラセミ体を含むものである。

本発明化合物は後述する実験例の記載の通り、優れたMMP-2阻害活性を示
し、マトリックス分解を阻害する。

具体的には、変形性関節症、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周炎、ウイルス感染
症（例えば、HIV感染症）の進行、閉塞性動脈硬化症、動脈硬化性動脈瘤、粥
15 状動脈硬化症、再狭窄、敗血症、敗血症ショック、冠状血栓症、異常血管新生、
強膜炎、多発性硬化症、開放角緑内障、網膜症、増殖性網膜症、血管新生緑内障、
翼状皮膚、角膜炎、水泡性表皮剥離、乾癬、糖尿病、腎炎、神経性疾患、炎症、
骨粗鬆症、骨吸収、歯肉炎、腫瘍増殖、腫瘍血管新生、眼腫瘍、血管線維腫、血
管腫、熱病、出血、凝固、悪液質、食欲不振、急性感染症、ショック、自己免疫
20 症、マラリア、クローン病、髄膜炎、心不全、喘息性気道炎、動脈硬化症、およ
び胃腸潰瘍の治療剤として使用することができる。

本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、
顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、
経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物
25 の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬
用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合に

は、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常0.1～100 mg/kg/日であり、好ましくは1～20 mg/kg/日である。

- 5 以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

実施例中、以下の略号を使用する。

Me : メチル

Et : エチル

- 10 ⁱPr : イソプロピル

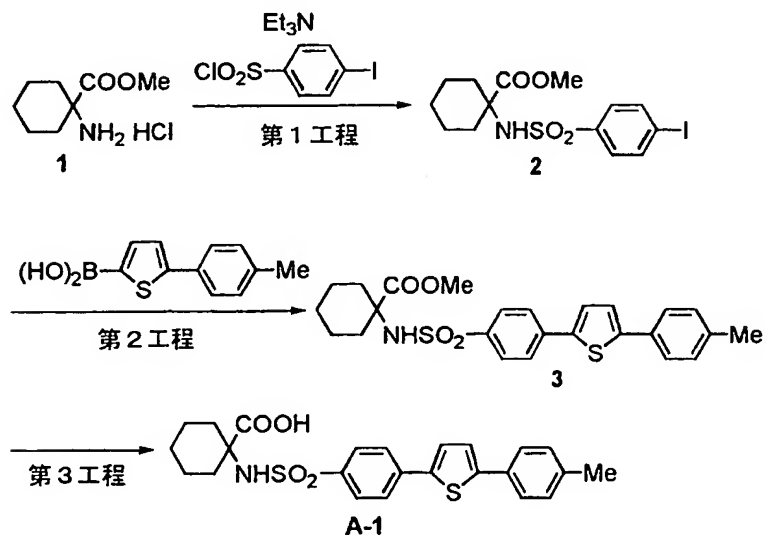
ⁿBu : n-ブチル

^tBu : tert-ブチル

Ph : フェニル

実施例

- 15 実施例1 化合物(A-1)の調製



(第1工程)

化合物(1)500 mg (2.79 mmol)を乾燥ジクロロメタン 10 ml に溶解させ、氷冷下

にトリエチルアミン 1.2 ml (8.73 mmol)、4-ヨードベンゼンスルホニルクロライド 930 mg (3.07 mmol)を加えた。室温で一晩攪拌した後、反応液を 1N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル/n-
5 ヘキサンより再結晶し、化合物(2)を 890 mg 得た。収率 75%。融点 139-140°C。
IR ν max(cm⁻¹)(KBr): 3433, 3255, 2935, 1720, 1567, 1435, 1334, 1276, 1164, 1151.

¹H NMR(CDCl₃, δ ppm) 1.17-1.53(m, 6H), 1.80-1.89(m, 4H), 4.79(s, 1H), 7.57(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.86(d, J=8.7 Hz, 2H).

10 元素分析値(%) C₁₄H₁₈NIO₄S

計算値 : C;39.73, H;4.29, N;3.31, I;29.98, S;7.58.

実測値 : C;39.57, H;4.24, N;3.37, I;30.22, S;7.62.

(第2工程)

化合物(2)400 mg (0.945 mmol)をテトラヒドロフラン 8.0 mlに溶解させ、5-ト
15 リル-2-チオフェンボロン酸 268 mg (1.23 mmol)、炭酸カリウム 392 mg (2.84 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 163 mg (0.142 mmol)を加えアルゴン雰囲気下2日間還流攪拌した。反応液を 1N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン/n-ヘキサンおよびテト
20 ラヒドロフラン/酢酸エチルより再結晶し、化合物(3)を 256 mg 得た。収率 58%。
融点 223-225°C。

IR(KBr, ν max cm⁻¹) 3465, 3267, 2925, 1741, 1591, 1452, 1315, 1236, 1163, 1149.

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.20-1.52(m, 6H), 1.82-1.92(m, 4H), 2.39(s, 3H), 3.54(s, 3H), 7.22(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.28(d, J=4.2 Hz, 1H), 7.40(d, J=4.2 Hz, 1H), 7.53(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.72(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.85(d, J=8.4 Hz, 2H).
25

元素分析値(%) C₂₅H₂₇NO₄S₂ 0.2H₂O

計算値 : C;63.45, H;5.84, N;2.96, S;13.55.

実測値 : C;63.30, H;5.70, N;3.10, S;13.80.

(第3工程)

化合物(3)135 mg (0.287 mmol)のジメチルスルホキシド 2.7 ml に、1N 水酸化
5 ナトリウム水溶液 0.86 ml を加え 100℃で 2 時間攪拌した。反応液を 1N 塩酸で酸性にし、テトラヒドロフラン-酢酸エチルの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をアセトン/n-ヘキサンより再結晶し、化合物(A-1)を 116 mg 得た。収率 89%。
融点 259-261℃。

10 IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3440, 3251, 2918, 1724, 1591, 1490, 1454, 1326, 1164, 1153.

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.12-1.39(m, 6H), 1.60-1.87(m, 4H), 7.27(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.55(d, J=3.6 Hz, 1H), 7.61(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.69(d, J=4.2 Hz, 1H), 7.79(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.86(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.89(s, 1H), 12.40(brs, 1H).

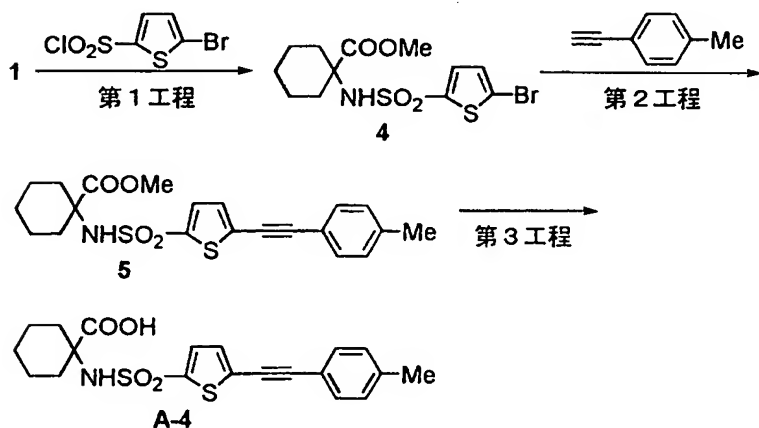
元素分析値(%) C₂₄H₂₅NO₄S₂

15 計算値 : C;63.27, H;5.53, N;3.07, S;14.08

実測値 : C;63.01, H;5.40, N;3.14, S;14.13

化合物(A-2)~化合物(A-3)を実施例 1 と同様の方法で合成した。

実施例 4



20 (第1工程)

実施例 1 の第 1 工程に記載された方法と同様の方法により、化合物(1)と塩化スルホニル化合物を反応させて化合物(4)を得た。

(第 2 工程)

Tamura, Y. et al., M. J. Med. Chem. 1998, 41, 640.に記載された方法と類似の方法により、化合物(5)を得た。

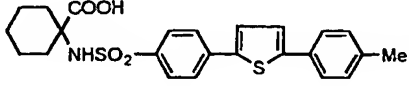
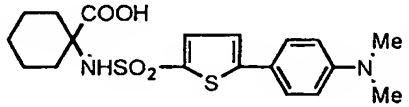
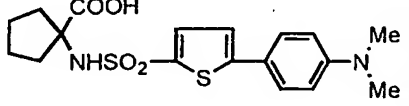
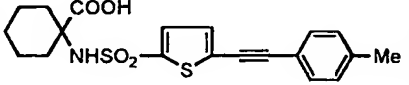
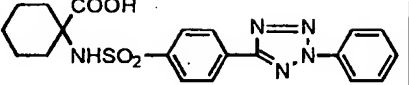
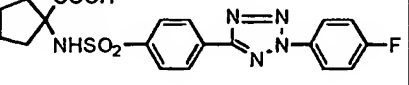
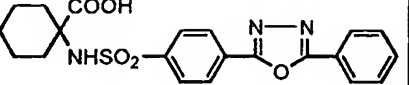
(第 3 工程)

実施例 1 の第 3 工程に記載された方法と同様の方法により、化合物(A-4)を得た。

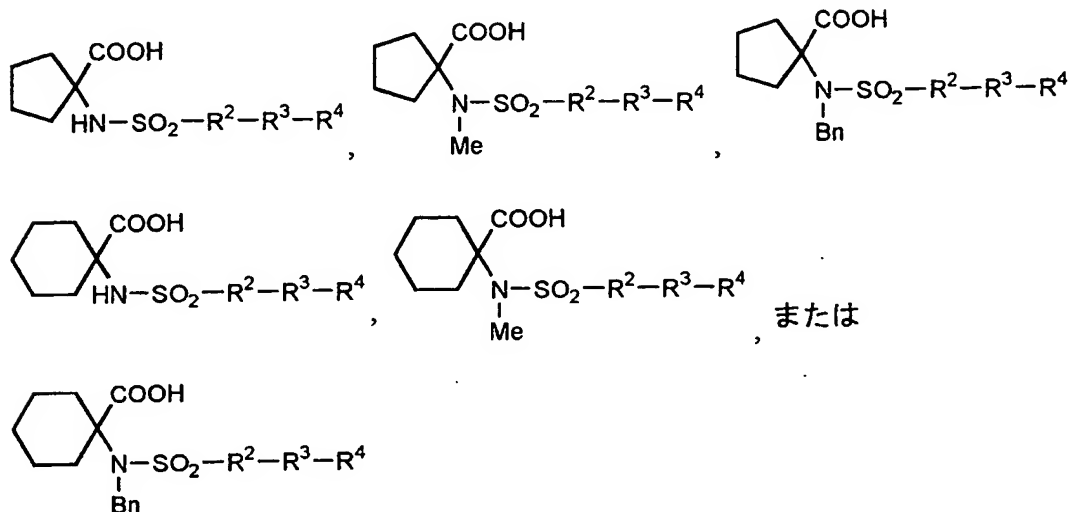
上記の反応と同様の反応を行い、化合物(A-5)～(A-7)を合成した。

物理恒数を表 1 に示した。

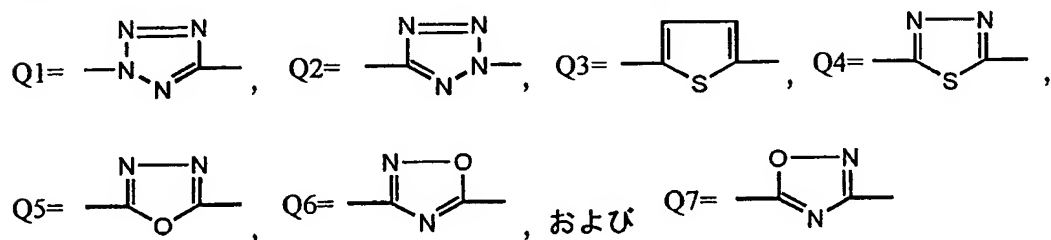
表 1

実施例 No.	化合物 No.	化学式	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
1	A-1		1.12-1.39(m, 6H), 1.60-1.87(m, 4H), 7.27(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.55(d, J=3.6 Hz, 1H), 7.61(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.69(d, J=4.2 Hz, 1H), 7.79(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.86(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.89(s, 1H), 12.40(brs, 1H)
2	A-2		1.12-1.43(m, 6H), 1.64-1.79(m, 2H), 1.84-1.95(m, 2H), 2.96(s, 6H), 6.72-6.79(m, 2H), 7.25(d, J=3.9 Hz, 1H), 7.42(d, J=3.9 Hz, 1H), 7.49-7.55(m, 2H), 8.02(s, 1H), 12.48(brs, 1H)
3	A-3		1.48-1.64(m, 4H), 1.88-2.07(m, 4H), 2.96(s, 6H), 6.72-6.79(m, 2H), 7.25(d, J=3.9 Hz, 1H), 7.43(d, J=3.9 Hz, 1H), 7.48-7.55(m, 2H), 8.14(brs, 1H), 12.50(brs, 1H)
4	A-4		1.12-1.46(m, 6H), 1.65-1.78(m, 2H), 1.82-1.94(m, 2H), 2.35(s, 3H), 7.27(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.36(d, J=4.2 Hz, 1H), 7.47(d, J=4.2 Hz, 1H), 7.49(d, J=7.8 Hz, 2H), 8.25(s, 1H), 12.54(brs, 1H)
5	A-5		1.12-1.38(m, 6H), 1.63-1.89(m, 4H), 7.62-7.76(m, 3H), 7.99-8.04(m, 2H), 8.06(s, 1H), 8.16-8.21(m, 2H), 8.33-8.38(m, 2H), 12.44(brs, 1H)
6	A-6		1.42-1.63(m, 4H), 1.86-2.03(m, 4H), 7.44-7.53(m, 2H), 8.05-8.11(m, 2H), 8.21-8.27(m, 2H), 8.30(s, 1H), 8.34-8.40(m, 2H), 12.52(brs, 1H)
7	A-7		1.10-1.40(m, 6H), 1.64-1.88(m, 4H), 7.61-7.71(m, 3H), 8.01(d, J=8.1 Hz, 2H), 8.10(s, 1H), 8.14-8.21(m, 2H), 8.32(d, J=8.1 Hz, 2H), 12.45(brs, 1H)

同様の方法を用いることにより、以下に示す一般式中において下記の置換基の組み合わせで表わされる化合物を合成することができる。



ただし、以下に用いる記号 Q 1 ~ Q 7 は下記の置換基を意味する。



- (R², R³, R⁴) = (1,4-phenylene, -CH₂-, Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-Me-Ph),
 (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-,
 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-F-Ph),
 (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-Cl-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -CH₂-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, Ph), (1,4-

phenylene, -CH=CH-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-Et-Ph), (1,4-
 phenylene, -CH=CH-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-iPr-Ph), (1,4-
 phenylene, -CH=CH-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-tBu-Ph), (1,4-
 phenylene, -CH=CH-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-OEt-Ph), (1,4-
 5 phenylene, -CH=CH-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-F-Ph), (1,4-
 phenylene, -CH=CH-, 4-Cl-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-Br-Ph), (1,4-
 phenylene, -CH=CH-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-NO₂-Ph), (1,4-
 phenylene, -CH=CH-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-NHMe-Ph),
 (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-NHEt-Ph),
 10 (1,4-phenylene, -CH=CH-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, Ph), (1,4-
 phenylene, -C≡C-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene,
 -C≡C-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-,
 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-
 OMe-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-SMe-
 15 Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-Cl-Ph), (1,4-
 phenylene, -C≡C-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-CF₃-Ph), (1,4-
 phenylene, -C≡C-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-NH₂-Ph), (1,4-
 phenylene, -C≡C-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-
 phenylene, -C≡C-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -C≡C-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-
 20 phenylene, -CONH-, Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene,
 -CONH-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -
 CONH-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -
 CONH-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -
 CONH-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -
 25 CONH-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-Cl-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-,
 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-

NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -CONH-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-Et-Ph),
5 (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-Cl-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -NHCO-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-Cl-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q1-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-Cl-Ph),
25 (1,4-phenylene, -Q2-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-Cl-Ph),

(1,4-phenylene, -Q2-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q2-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, Ph),
5 (1,4-phenylene, -Q3-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-Cl-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-Br-Ph),
10 (1,4-phenylene, -Q3-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q3-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-nPr-Ph),
15 (1,4-phenylene, -Q4-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-Cl-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q4-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-Cl-Ph),
25

- (1,4-phenylene, -Q5-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q5-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, Ph),
- 5 (1,4-phenylene, -Q6-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-nPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-Cl-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-Br-Ph),
- 10 (1,4-phenylene, -Q6-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q6-, 4-NMeEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-Me-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-Et-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-nPr-Ph),
- 15 (1,4-phenylene, -Q7-, 4-iPr-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-nBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-tBu-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-OMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-OEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-SMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-F-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-Cl-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-Br-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-CF₃-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-NO₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-NH₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-NHMe-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-NMe₂-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-NHEt-Ph), (1,4-phenylene, -Q7-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-tBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-OEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-SMe-Ph), (2,5-
- 25 thiophen-diyl, -CH₂-, 4-OEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-SMe-Ph), (2,5-

thiophen-diyl, -CH₂-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-NHMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-NMe₂-Ph),
5 (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-NHEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH₂-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-tBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-OEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-NHMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-NHEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CH=CH-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-tBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-OEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-NHMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-, 4-NHEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -C≡C-

C-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-tBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-OEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-NHMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-NHEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -CONH-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-tBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-OEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-NHMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-NHEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -NHCO-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-tBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-OEt-Ph), (2,5-

thiophen-diyl, -Q1-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-NHMe-Ph), (2,5-
5 thiophen-diyl, -Q1-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-NHEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q1-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-tBu-Ph), (2,5-
10 thiophen-diyl, -Q2-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-OEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-NHMe-Ph), (2,5-
15 thiophen-diyl, -Q2-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-NHEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q2-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-tBu-Ph), (2,5-
20 thiophen-diyl, -Q3-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-OEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-NHMe-Ph), (2,5-
25 thiophen-diyl, -Q3-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-NHEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q3-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, Ph), (2,5-

- thiophen-diyl, -Q4-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-tBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-OEt-Ph), (2,5-
- 5 thiophen-diyl, -Q4-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-NHMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q4-, 4-NHEt-Ph), (2,5-
- 10 thiophen-diyl, -Q4-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-tBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-OEt-Ph), (2,5-
- 15 thiophen-diyl, -Q5-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-NHMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q5-, 4-NHEt-Ph), (2,5-
- 20 thiophen-diyl, -Q5-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-tBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-OEt-Ph), (2,5-
- 25 thiophen-diyl, -Q6-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-Br-Ph), (2,5-

thiophen-diyl, -Q6-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-NHMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-NHEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q6-, 4-NMeEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-Me-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-Et-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-nPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-iPr-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-nBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-tBu-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-OMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-OEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-SMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-F-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-Cl-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-Br-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-CF₃-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-NO₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-NH₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-NHMe-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-NMe₂-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-NHEt-Ph), (2,5-thiophen-diyl, -Q7-, 4-NMeEt-Ph)

15 試験例

試験例 1 MMP-2 の単離と精製

MMP-2 は Calbiochem-Novabiochem International, Inc. より購入した。

試験例 2 MMP-2 の酵素阻害活性の測定方法

MMP-2 の酵素活性測定法は、C. Graham Knight, Frances Willenbrock and Gillian Murphy : A novel coumarin-labelled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases : FEBS LETT., 296, (1992), 263-266 の方法に準じた。基質 : MOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A₂Pr(DNP)-Ala-Arg-NH₂ は Peptide Institute, Inc. Osaka, Japan を用いた。阻害剤のアッセイは 1 つの化合物(阻害剤)について次の 4 つのアッセイを行う。

25 (A) 基質(合成基質)、酵素(MMPs)、阻害剤

(B) 基質(合成基質)、阻害剤

(C) 基質(合成基質)、酵素(MMPs)

(D) 基質(合成基質)

それぞれについて蛍光強度を測定し、次式により阻害(%)を求めた。

$$\text{阻害(\%)} = \{1 - (A - B) / (C - D)\} \times 100$$

5 IC₅₀は阻害(%)が50%になる濃度を示す。

IC₅₀値を表2に示した。

表2

化合物 No.	IC ₅₀ (μM)	化合物 No.	IC ₅₀ (μM)
A-1	0.083	A-5	0.077
A-2	0.015	A-6	0.580
A-3	0.019	A-7	2.540
A-4	0.102		

製剤例

製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
5		乳糖	700 mg
		コーンスターチ	274 mg
		<u>H P C - L</u>	<u>16 mg</u>
			1000 mg

- 式 (I) で表わされる化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーン
 10 ターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混
 合末に H P C - L (低粘度ヒドロキシプロピルセルロース) 水溶液を添加し、練
 合、造粒 (押し出し造粒 孔径 0.5 ~ 1 mm) したのち、乾燥する。得られた
 乾燥顆粒を振動ふるい (12 / 60 メッシュ) で篩過し顆粒剤を得る。

製剤例 2

- 15 以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	79 mg
		コーンスターチ	10 mg
		<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1 mg</u>
20			100 mg

- 式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーン
 ターチは 120 メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを
 V 型混合機にて混合する。10 倍散 100 mg を 5 号硬ゼラチンカプセルに充填
 する。

25 製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	15 mg
	乳糖	90 mg
	コーンスターチ	42 mg
	<u>H P C - L</u>	<u>3 mg</u>
5		150 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末に H P C - L 溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その 150 mg を 4 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

10 製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	90 mg
	微結晶セルロース	30 mg
15	CMC - N a	15 mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>5 mg</u>
		150 mg

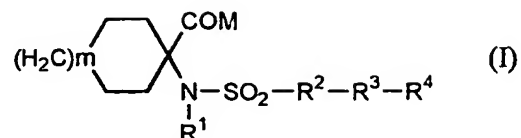
式 (I) で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC - N a (カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩) を 60 メッシュのふるいに通し、混合
20 する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150 mg の錠剤を得る。

産業上の利用可能性

本発明に係るスルホンアミド誘導体は、メタロプロテアーゼ阻害作用を有し、
25 癌、腎炎、変形性関節症、心不全、関節リウマチ等の治療または予防剤として有効に機能し得ることを見出した。

請求の範囲

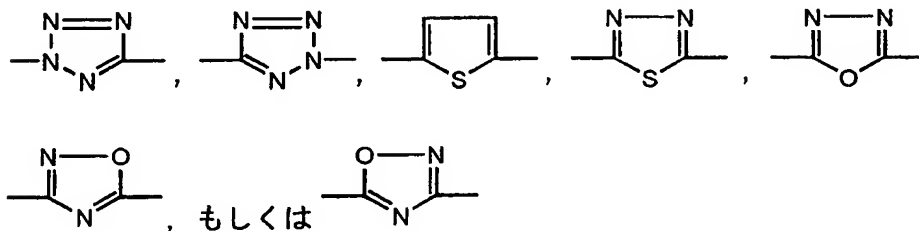
1. 一般式 (I) :



- 5 [式中、R¹は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

R²は単結合、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレン；

- 10 R³は単結合、-(CH₂)_n-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-NH-, -N=N-, -N(R^A)-, -NH-CO-NH-, -NH-CO-, -O-, -S-, -SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂-NH-N=CH-, または式：



- 15 で表わされる基 (式中、R^Aは水素または低級アルキル、nは1または2) ；

R⁴は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよい非芳香族複素環；

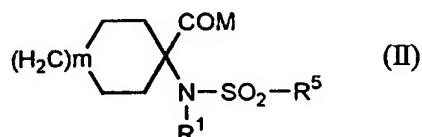
MはNHOH、ヒドロキシ、または低級アルキルオキシ；

- 20 mは0または1；

ただし、R²およびR³がともに単結合である場合は、R⁴は置換されていてもよい

いアリールではなく、 R^3 が $-O-$ である場合は、 M は $NHOH$ ではない]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

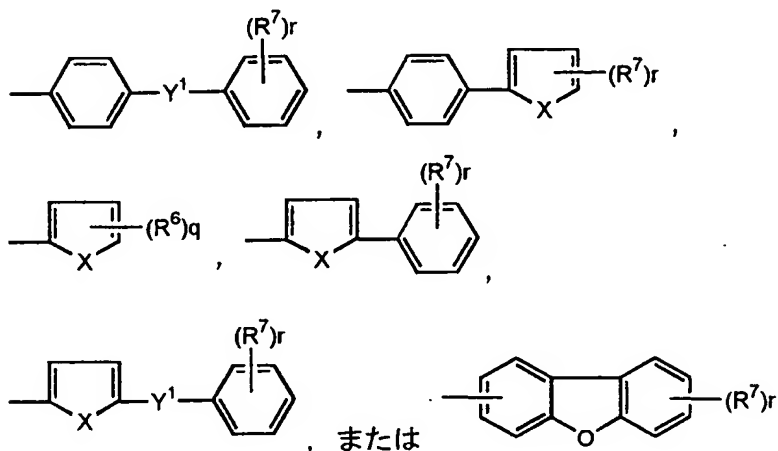
2. 一般式 (II) :



5

[式中、 R^1 、 M 、および m は前記と同意義；

R^5 は式：

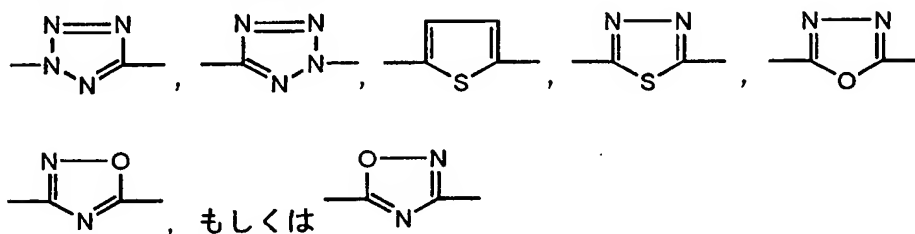


(式中、 R^6 はそれぞれ独立して置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環、置換されていてもよいアラールキル、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、または置換されていてもよいウレイド；

R^7 はそれぞれ独立して置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、

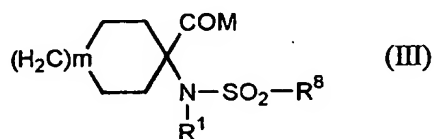
- 低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、
- 5 置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環、置換されていてもよいアラルキル、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、または置換されていてもよいウレイド；
- q および r はそれぞれ独立して、0、1、2、または3；
- X は酸素原子または硫黄原子；

- 10 Y¹ は $-C \equiv C-$ または式：



で表わされる基] で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

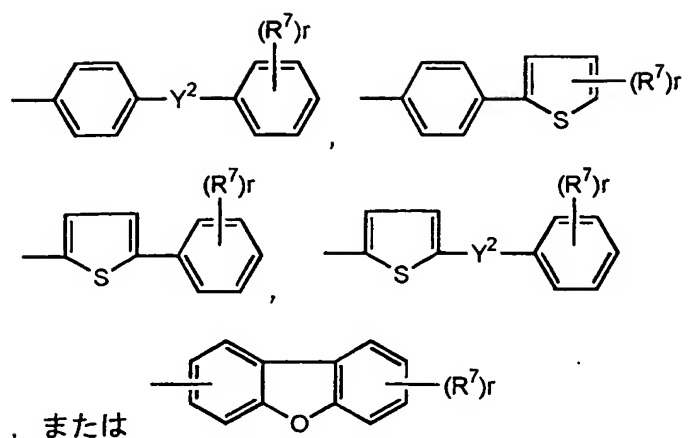
3. 一般式 (III) :



15

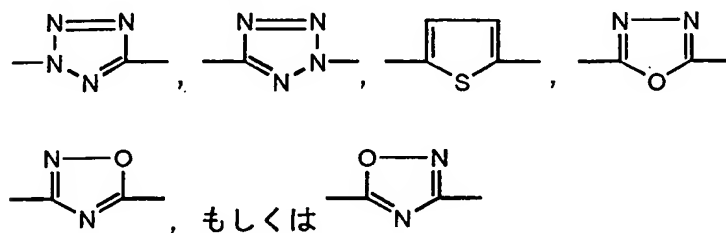
[式中、R¹、M、および m は前記と同意義；

R⁸ は式：



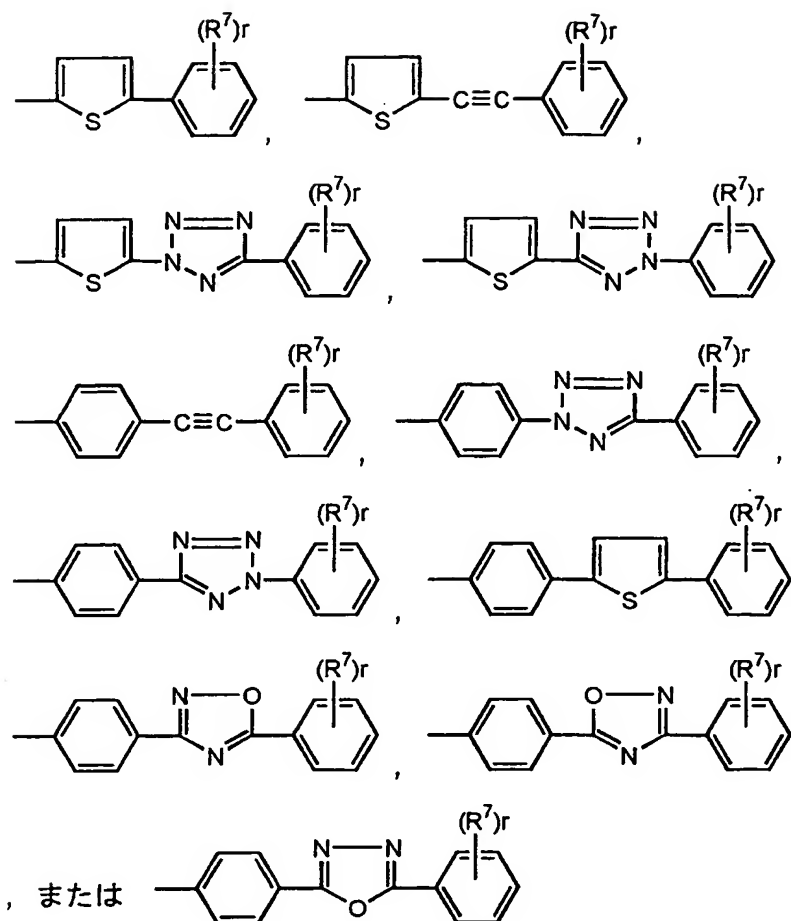
(式中、 R^7 および r は前記と同意義；

Y^2 は $-C \equiv C-$ または式：



5 で表わされる基) で表わされる基] で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

4. R^8 が式：



(式中、 R^7 および r は前記と同意義)である請求項3記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

5. R^1 が水素原子である請求項1～4のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。
6. M がヒドロキシである請求項1～5のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。
7. 請求項1～6のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。
- 10 8. 請求項1～6のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するメタロプロテアーゼ阻害剤。

9. 請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。
10. 請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する癌の治療または予防剤。
- 5 11. 請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する腎炎の治療または予防剤。
12. 請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する変形性関節症の治療または予防剤。
13. 請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する心不全
- 10 の治療または予防剤。
14. 請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する関節リウマチの治療または予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01710

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07C311/29, C07D257/04, C07D271/10, C07D333/34 A61K31/18, 31/38, 31/41, 31/4245, A61P35/00, 29/00, 13/12, 9/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07C311/00, C07D257/04, C07D271/10, C07D333/00 , A61K31/18, 31/38, 31/41, 31/4245, A61P35/00, 29/00, 13/12, 9/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS, REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 99/07675, A1 (Pfizer Products Inc.), 18 February, 1999 (18.02.99),	1
A	example 1, & AU, 9881253, A1 & NO, 2000000604, A	2-8
X	EP, 895988, A1 (Pfizer Products Inc.), 10 February, 1999 (10.02.99),	1
A	example 1, & JP, 11-116549, A	2-8
A	EP, 771565, A2 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 May, 1997 (07.05.97), TABLE 5, Compound Nos. 47,50 & EP, 927716, A1 & EP, 928786, A1 & US, 6057290, A & CN, 1163145, A & JP, 10-147566, A	1-8
A	WO, 98/33768, A1 (Pfizer Products Inc.), 06 August, 1998 (06.08.98) & EP, 977733, A1	1-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 June, 2000 (13.06.00)		Date of mailing of the international search report 20 June, 2000 (20.06.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C311/29, C07D257/04, C07D271/10, C07D333/34
A61K31/18, 31/38, 31/41, 31/4245,
A61P35/00, 29/00, 13/12, 9/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C311/00, C07D257/04, C07D271/10, C07D333/00,
A61K31/18, 31/38, 31/41, 31/4245,
A61P35/00, 29/00, 13/12, 9/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 99/07675, A1 (Pfizer Products Inc.) 18.2月.1999(18.02.99)	1
A	実施例1参照。 & AU, 9881253, A1 & NO, 2000000604, A	2-8
X	EP, 895988, A1 (Pfizer Products Inc.) 10.2月.1999 (10.02.99)	1
A	実施例1参照 & JP, 11-116549, A	2-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.06.00

国際調査報告の発送日

20.06.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

印

4P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 7 7 1 5 6 5, A 2 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.) 7.5月.1997 (07.05.97) TABLE 5 の化合物番号47, 50参照。 & EP, 927716, A1 & EP, 928786, A1 & US, 6057290, A & CN, 1163145, A & JP, 10-147566, A	1 - 8
A	WO, 9 8 / 3 3 7 6 8, A 1 (Pfizer Products Inc.) 6.8月1998 (06.08.98) & EP, 977733, A1	1 - 8